

Desenvolvimento e  
caracterização de  
nanoemulsão lipídica com  
potencial para aplicação na  
Nutrição Parenteral

Cíntia de Santana Silva

---



CENTRO UNIVERSITÁRIO SENAI CIMATEC  
PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU  
GESTÃO E TECNOLOGIA INDUSTRIAL

Cíntia de Santana Silva

**Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsão lipídica com  
potencial para aplicação na Nutrição Parenteral**

Tese de Doutorado

Salvador, 2024



CÍNTIA DE SANTANA SILVA

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOEMULSÃO LIPÍDICA COM  
POTENCIAL PARA APLICAÇÃO NA NUTRIÇÃO PARENTERAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu do Centro Universitário SENAI CIMATEC como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em GESTÃO E TECNOLOGIA INDUSTRIAL.

Orientador: Profª Drª Bruna Aparecida Souza Machado

Salvador, 2024



Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do Centro Universitário SENAI CIMATEC

S586d Silva, Cíntia de Santana

Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsão lipídica com potencial para aplicação na Nutrição Parenteral / Cíntia de Santana Silva – Salvador, 2024.

155 f. : il. color.

Orientadores: Profa. Dra. Bruna Aparecida Souza Machado.

Tese (Doutorado em Gestão e Tecnologia Industrial) – Programa de Pós-Graduação, Centro Universitário SENAI CIMATEC, Salvador, 2024.

Inclui referências.

1. Dieta parenteral. 2. ELP - alternativos. 3. Emulsões lipídicas intravenosas. 4. Gergelim e óleos potencias. 5. Microfluidização. 6. Produção de emulsões. I. Centro Universitário SENAI CIMATEC. II. Machado, Bruna Aparecida Souza. III. Título.

CDD 664



## CENTRO UNIVERSITÁRIO SENAI CIMATEC

### Doutorado em Gestão e Tecnologia Industrial

A Banca Examinadora, constituída pelos professores abaixo listados, aprova a Defesa de Doutorado, intitulada “**Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsão lipídica com potencial para aplicação na Nutrição Parenteral**” apresentada no dia 12 de dezembro de 2024, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Título de Doutora em Gestão e Tecnologia Industrial.

Electronically signed by:  
Bruna Aparecida Souza Machado  
CPF: \*\*\*.830.795-\*\*  
Date: 12/17/2024 7:51:08 PM -03:00

Orientadora:

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Bruna Aparecida Souza Machado**  
SENAI CIMATEC

Assinado eletronicamente por:  
Camila de Sousa Pereira Guizzo  
CPF: \*\*\*.843.378-\*\*  
Data: 17/12/2024 18:57:12 -03:00

Membro Interno:

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Camila de Sousa Pereira-Guizzo**  
SENAI CIMATEC

Assinado eletronicamente por:  
Joyce Batista Azevedo  
CPF: \*\*\*.178.424-\*\*  
Data: 17/12/2024 20:20:27 -03:00

Membro Interno:

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Joyce Batista Azevedo**  
SENAI CIMATEC

Assinado eletronicamente por:  
Cintia Silva Minafra Rezende  
CPF: \*\*\*.289.076-\*\*  
Data: 23/12/2024 22:32:09 -03:00

Membro Externo:

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cíntia Silva Minafra e Rezende**  
CPA

Assinado eletronicamente por:  
Marcelo Andres Umsza Guez  
CPF: \*\*\*.507.178-\*\*  
Data: 17/12/2024 19:40:29 -03:00

Membro Externo:

**Prof. Dr. Marcelo Andres Umsza Guez**  
UFBA



*Dedico este trabalho a Deus, aos meus queridos pais e à minha querida irmã, meu alicerce. Sou muito grata por todo amor incondicional.*



## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus por sempre estar presente em todos os momentos da minha vida, me concedendo força, que guiando, e me permitindo evoluir constantemente, pois sem Deus nada seria possível.

É com imensa felicidade que eu agradeço aos meus queridos pais e à minha querida irmã, o presente de Deus para mim. Que sempre me proporciona alegrias, incentivo, aprendizados e me direciona para caminhos que me conduzem a evolução constante como ser humano. Sou muito grata por todo amor, por todos os valores, educação e ensinamentos.

Agradeço, a minha orientadora Profa. Dra. Bruna Aparecida Souza Machado, pela oportunidade, apoio constante, ensinamentos, confiança e orientação nessa longa jornada. Minha imensa gratidão pelo acolhimento e orientação realizada ao longo do doutorado.

À banca examinadora composta pelas professoras Dra. Camila de Sousa Pereira Guizzo, Dra. Cíntia Silva Minafra e Rezende, Dra. Joyce Batista Azevedo e pelo professor Dr. Marcelo Andres Umsza Guez. Agradeço pelas contribuições no avanço e amadurecimento dessa pesquisa.

Agradeço, a professora Dra. Deusdelia Teixeira de Almeida. Meus sinceros agradecimentos pelo acolhimento e ensinamentos realizados desde a graduação, como iniciante na pesquisa científica, pela orientação no mestrado e pelo encorajamento e incentivo, processo este fundamental para tornar possível essa atual trajetória da minha vida profissional.

Agradeço ao SENAI CIMATEC e ao Programa de Pós -graduação em Gestão e Tecnologia Industrial. Aos professores do PPGETEC e aos colegas do doutorado.

À querida Julie Miranda dos Santos pelo cuidado, apoio e direcionamentos ao longo desses anos de doutorado. Sempre disposta a ajudar com tanta gentileza. Muito obrigada, querida Julie!

A professora Dra. Carolina Oliveira da Universidade Federal da Bahia pelo apoio nas análises cromatográficas. Ao Dr. Madson Nascimento do Centro Universitário SENAI CIMATEC pela colaboração com a pesquisa.

Agradeço a toda equipe de laboratório do Instituto SENAI de Inovação em Sistemas Avançados de Saúde (ISI-SAS) do SENAI CIMATEC. Meus agradecimentos aos pesquisadores Cássio Meira, Isabela Cezar, Carine Teixeira, Daniele Devequi, Gabriele Barreto, Hayna Santos, Helena Souza, Katharine Hodel, Larissa Fonseca, Patrícia Damasceno pelo cuidado e apoio ao longo do doutorado. Agradeço a Eliete Alves e a Andreza Conceição, por todo o apoio concedido no Laboratório Integrado de Pesquisa Aplicada em Química – LIPAQ -SENAI CIMATEC. Aos funcionários Sra. Fernanda, Sra. Vanusa e ao Sr. Jeferson pela solicitude.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pela concessão da bolsa de doutorado.

A todos meus sinceros agradecimentos!!

## Resumo

A Nutrição Parenteral (NP) consiste na infusão intravenosa de nutriente. Na NP os ácidos graxos (AG) são fornecidos por meio de emulsões lipídicas parenterais (ELP). Vale destacar, que as nanoemulsões lipídicas parenterais são um tipo de ELP que apresentam tamanhos menores de partícula. A atual necessidade do mercado configura-se em ampliação e diversificação da composição e a disponibilidade de ELP alternativas e que sejam anti-inflamatórias. O objetivo deste trabalho foi desenvolver e caracterizar emulsões lipídicas estáveis com potencial para aplicação na Nutrição Parenteral. Para isso, a pesquisa foi estruturada em quatro fases. Na primeira fase, foi realizada uma prospecção tecnológica nos bancos de dados de patentes do *Espacenet* e *PatentScope* para mapear e identificar os óleos com potencial aplicação na NP. Posteriormente, na segunda fase, foi realizado um levantamento científico nas bases *MEDLINE*, *Web of Science* e *Scopus* para avaliação das evidências científicas mais recentes sobre a aplicação de emulsão lipídica na NP. A terceira e quarta fases foram caracterizadas pela elaboração de emulsões utilizando a microfluidização. Nesse sentido, a terceira fase consistiu na condução de um piloto que auxiliou a quarta fase, de modo que a emulsão com o óleo de gergelim foi desenvolvida para determinar as faixas dos parâmetros experimentais do equipamento e emulsificante utilizado. A quarta fase envolveu a condução de um Planejamento fatorial completo  $2^2$  com três pontos centrais, tendo como variáveis independentes: Pressão (PR; 20.000 ou 30.000 psi) e Ciclo (CL; 4 ou 10n). Foram obtidas sete formulações adotando uma concentração fixa de 20% de três deferentes tipos de óleos (10g de óleo de gergelim, 5g óleo de linhaça e 5g óleo de amendoim), o critério adotado no processo de seleção dos óleos mencionados foi com base no perfil de ácido graxo e as propriedades bioativas no organismo humano. As formulações foram caracterizadas em relação inspeção visual, tamanho de partícula (nm), índice de polidispersão, potencial zeta (mV) e pH. Com base nos dados de caracterização foi identificada a melhor formulação e análises complementares foram realizadas na formulação D0 e em D30 em diferentes condições de temperatura de armazenamento (4°C, 25°C e 40°C). As análises complementares incluíram viscosidade (cP), osmolaridade (mOsm/kg), perfil de ácidos graxos (%), análise de esterilidade e endotoxina. Em relação aos resultados da prospecção tecnológica foi identificado que o óleo de soja é o óleo mais utilizado para fabricação de emulsões lipídicas aplicadas em NP no mundo e a tecnologia patenteada relacionada está concentrada em países desenvolvidos, como Estados Unidos e China. As evidências científicas mais recentes sobre a aplicação de emulsão lipídica na NP revelam que as emulsões a base de óleo de peixe exercem um impacto positivo no quadro clínico do paciente quando comparado com outras formulações de emulsões. No entanto, há poucos estudos para obter uma conclusão definitiva sobre a superioridade de uma formulação sobre a outra. As emulsões desenvolvidas com óleo e gergelim estabelecem que a faixa de pressão (PR; 20.000 ou 30.000 psi), ciclo (CL; 4 ou 10n) e lecitina de 1,2g promoveram resultados em conformidade com a farmacopeia. As emulsões formuladas com óleo de gergelim, linhaça e amendoim apresentaram aparência homogênea e coloração branca leitosa, tamanho de partícula (197,47 -292,47nm), PDI de (0,06 - 0,11), potencial zeta de (-26,42 a -40,92mV) e valores de pH de (7,87 - 8,56). As análises dos parâmetros das variáveis dependentes sobre as variáveis independentes a partir da avaliação dos gráficos de Pareto e Superfícies de Resposta no planejamento experimental conduzido indicaram que a melhor condição de parâmetros de processo para o desenvolvimento de emulsões foi PR (25.000 psi) e CL (n 7). As análises complementares realizadas na melhor formulação indicaram adequada osmolaridade e viscosidade imediatamente depois de produzida e após um mês de armazenamento. Outrossim, a melhor formulação apresentou um elevado teor de ácidos graxos poli-insaturados essenciais (ácido graxo  $\alpha$  linolênico 12,63%; ácido graxo linoleico 28,61%) e elevado teor de ácido oleico 39,75%, indicando assim, uma formulação com potencial a ser anti-inflamatória. O monitoramento do controle microbiológico das emulsões indicou que as formulações permaneceram estéreis e livres de endotoxina durante a investigação. Os resultados deste estudo mostram um potencial claro para a produção de emulsões a base de óleo de gergelim, linhaça e amendoim. As formulações desenvolvidas apresentaram os parâmetros de estabilidade físico-químicas adequada quando avaliada por um mês. Além disso, os tamanhos de partícula apresentaram tamanhos dentro de uma faixa que pode enquadrar a emulsão desenvolvida como nanoemulsão. Por fim, as nanoemulsões desenvolvidas têm um potencial para serem nanoemulsões lipídicas intravenosas alternativas no futuro.

**Palavras-chave:** Desenvolvimento de produto; Dieta parenteral; Emulsões lipídicas intravenosas; Óleos potenciais; Nanoemulsão; Nutricional Parenteral.



## Abstract

Parenteral Nutrition (PN) consists of the intravenous infusion of nutrients. In PN, fatty acids (FA) are supplied through parenteral lipid emulsions (PLE). It is worth noting that parenteral lipid nanoemulsions are a type of PLE that have smaller particle sizes. The current market need is to expand and diversify the composition and availability of alternative PLE that are anti-inflammatory. The objective of this study was to develop and characterize stable lipid emulsions with potential for application in Parenteral Nutrition. To this end, the research was structured in four phases. In the first phase, a technological prospecting was carried out in the patent databases of Espacenet and PatentScope to map and identify oils with potential application in PN. Subsequently, in the second phase, a scientific survey was carried out in the MEDLINE, Web of Science and Scopus databases to evaluate the most recent scientific evidence on the application of lipid emulsion in PN. The third and fourth phases were characterized by the preparation of emulsions using microfluidization. In this sense, the third phase consisted of conducting a pilot experiment that assisted the fourth phase, so that the emulsion with sesame oil was developed to determine the ranges of the experimental parameters of the equipment and emulsifier used. The fourth phase involved conducting a complete factorial design  $2^2$  with three central points, having as independent variables: Pressure (PR; 20,000 or 30,000 psi) and Cycle (CL; 4 or 10n). Seven formulations were obtained adopting a fixed concentration of 20% of three different types of oils (10g of sesame oil, 5g of linseed oil and 5g of peanut oil). The criterion adopted in the selection process of the mentioned oils was based on the fatty acid profile and the bioactive properties in the human body. The formulations were characterized by visual inspection, particle size (nm), polydispersity index, zeta potential (mV), and pH. Based on the characterization data, the best formulation was identified and additional analyses were performed on the D0 and D30 formulations under different storage temperature conditions (4°C, 25°C, and 40°C). Additional analyses included viscosity (cP), osmolality (mOsm/kg), fatty acid profile (%), sterility analysis, and endotoxin. Regarding the results of the technological prospecting, it was identified that soybean oil is the most widely used oil for the manufacture of lipid emulsions applied to PN in the world, and the related patented technology is concentrated in developed countries, such as the United States and China. The most recent scientific evidence on the application of lipid emulsions in PN reveals that fish oil-based emulsions have a positive impact on the patient's clinical condition when compared to other emulsion formulations. However, there are few studies to obtain a definitive conclusion about the superiority of one formulation over another. The emulsions developed with sesame oil establish that the pressure range (PR; 20,000 or 30,000 psi), cycle (CL; 4 or 10n) and 1.2g lecithin promoted results in accordance with the pharmacopoeia. The emulsions formulated with sesame, linseed and peanut oil presented homogeneous appearance and milky white coloration, particle size (197.47 -292.47nm), PDI of (0.06 - 0.11), zeta potential of (-26.42 to -40.92mV) and pH values of (7.87 - 8.56). The analyses of the parameters of the dependent variables on the independent variables from the evaluation of the Pareto charts and Response Surfaces in the experimental design indicated that the best condition of process parameters for the development of emulsions was PR (25,000 psi) and CL (n 7). The complementary analyses performed on the best formulation indicated adequate osmolality and viscosity immediately after production and after one month of storage. Furthermore, the best formulation presented a high content of essential polyunsaturated fatty acids ( $\alpha$ -linolenic fatty acid 12.63%; linoleic fatty acid 28.61%) and a high content of oleic acid 39.75%, thus indicating a formulation with potential to be anti-inflammatory. The monitoring of the microbiological control of the emulsions indicated that the formulations remained sterile and free of endotoxin during the investigation. The results of this study show a clear potential for the production of emulsions based on sesame, linseed and peanut oil. The developed formulations presented adequate physicochemical stability parameters when evaluated for one month. In addition, the particle sizes were within a range that can classify the developed emulsion as a nanoemulsion. Finally, the developed nanoemulsions have the potential to be alternative intravenous lipid nanoemulsions in the future.

**Keywords:** Product development; Parenteral diet; Intravenous lipid emulsion; Potential oils; Nanoemulsion; Nutritional Therapy.



## Lista de Tabelas

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Tabela 1. Caracterização do diâmetro de emulsões convencionais, nanoemulsões e microemulsões.</i>                                                           | 24 |
| <i>Tabela 2. Faixa de valores das variáveis independentes e seus níveis correspondentes</i>                                                                    | 42 |
| <i>Tabela 3. Intervalo de variáveis independentes e seus níveis correspondentes.</i>                                                                           | 46 |
| <i>Tabela 4. Resultados da avaliação crítica dos estudos incluídos.</i>                                                                                        | 67 |
| <i>Tabela 5. Resultados do tamanho de partícula, PDI e potencial zeta (imediatamente após a preparação e depois de 30 dias).</i>                               | 73 |
| <i>Tabela 6. Resultados da análise estatística do tamanho de partícula, PDI e potencial zeta (imediatamente após a preparação e depois de 30 dias).</i>        | 74 |
| <i>Tabela 7. Os valores de pH das emulsões (antes da esterilização, após a esterilização e após 30 dias).</i>                                                  | 78 |
| <i>Tabela 8. Resultados do tamanho de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta e valores do pH das formulações imediatamente após a preparação.</i> | 81 |
| <i>Tabela 9. Efeito da esterilização na estabilidade física da emulsão lipídica.</i>                                                                           | 88 |
| <i>Tabela 10. Efeito do armazenamento na estabilidade física da emulsão desenvolvida a 20%.</i>                                                                | 90 |
| <i>Tabela 11. ANOVA para os parâmetros investigados em diferentes condições de temperatura de armazenamento.</i>                                               | 91 |
| <i>Tabela 12. Emulsões lipídicas comerciais para nutrição parenteral em recipiente do fabricante armazenadas por 30 dias a uma temperatura de 25°C e 40°C.</i> | 93 |
| <i>Tabela 13. Composição de ácidos graxos da emulsão desenvolvida à base de óleo de gergelim, linhaça e amendoim 20% após um mês de armazenamento a 25 °C.</i> | 95 |
| <i>Tabela 14. Ácidos graxos presentes em Emulsões lipídicas comerciais para nutrição parenteral.</i>                                                           | 96 |
| <i>Tabela 15. Cronograma da Tese</i>                                                                                                                           | 99 |



**Lista de Quadros**

*Quadro 1. Descrição das etapas adotadas na análise de perfil de ácidos graxos.....49*



## Lista de Figuras

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Apresentações comerciais dos sistemas de bolsas para TNP. (A) monocompartimental, (B) bicompartimental e (C) tricompartimental.                                                                                                                                                                                   | 12 |
| Figura 2. Resumo das características e composições de ELP ao longo das gerações.                                                                                                                                                                                                                                            | 15 |
| Figura 3. Vias metabólicas dos AGPI $\omega$ -6, $\omega$ -3 e AGMI $\omega$ -9.                                                                                                                                                                                                                                            | 21 |
| Figura 4. Estrutura do sistema de emulsão óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O).                                                                                                                                                                                                                                          | 23 |
| Figura 5. Representação esquemática dos tipos de emulsões                                                                                                                                                                                                                                                                   | 26 |
| Figura 6. Alterações mais frequentes nas emulsões lipídica parenterais.                                                                                                                                                                                                                                                     | 27 |
| Figura 7. Esquematização do mecanismo de elaboração de emulsão aplicando homogeneizador de alta pressão.                                                                                                                                                                                                                    | 33 |
| Figura 8. Esquematização do mecanismo de elaboração de emulsão aplicando microfluidizador.                                                                                                                                                                                                                                  | 34 |
| Figura 9. Fluxograma das etapas do estudo.                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 37 |
| Figura 10. Fluxograma do processo de preparação das emulsões lipídicas à base de óleo de gergelim                                                                                                                                                                                                                           | 43 |
| Figura 11. Fluxograma do processo de preparação das emulsões lipídicas à base de óleo de gergelim, linhaça e amendoim.                                                                                                                                                                                                      | 47 |
| Figura 12. A- Evolução anual dos depósitos de patentes sobre Emulsões Lipídicas aplicadas na Nutrição Parenteral entre 1978 e 2021; B- Distribuição dos depósitos de patentes relacionadas às emulsões lipídicas parenterais por país de origem dos requerentes entre 1978 e 2021; C- Visão geral dos maiores depositantes. | 53 |
| Figura 13. A- Principais depositantes de documentos de patentes sobre Emulsões Lipídicas aplicadas na Nutrição Parenteral; B- Principais inventores de documentos de patentes sobre Emulsões Lipídicas aplicadas na Nutrição Parenteral                                                                                     | 54 |
| Figura 14. Tipos de óleos utilizados no desenvolvimento de emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral                                                                                                                                                                                                              | 55 |
| Figura 15. Análise cronológica da composição dos óleos utilizados no desenvolvimento de Emulsões Lipídicas aplicadas na Nutrição Parenteral mostrando semelhanças e diferenças em termos de perfil de ácidos graxos                                                                                                         | 57 |
| Figura 16. Visão geral da variabilidade da composição dos óleos empregados ao longo dos anos                                                                                                                                                                                                                                | 62 |
| Figura 17. Características das patentes incluídas. A- Método aplicado na fabricação de emulsões lipídicas; B- Tipo de surfactante aplicados no desenvolvimento das emulsões lipídicas                                                                                                                                       | 63 |
| Figura 18. Diagrama de fluxo PRISMA representando o processo de avaliação da revisão.                                                                                                                                                                                                                                       | 66 |
| Figura 19. Características das revisões incluídas: A- Relação entre os períodos de busca e o número de estudos.                                                                                                                                                                                                             | 68 |
| Figura 20. (A) Análise visual da emulsão lipídica à base de óleo de gergelim 10% recém-preparada (0h) e (B) Análise visual da emulsão lipídica à base de óleo de gergelim 10% após 30 dias de preparação.                                                                                                                   | 72 |
| Figura 21. Gráficos Box-Plot mostrando a variabilidade das propriedades de cada emulsão, como A) Tamanho de partícula (nm); B) Índice de polidispersão e C) Potencial Zeta (mV), quando medido imediatamente após a preparação e após 30 dias.                                                                              | 75 |
| Figura 22. Diagramas de Pareto para o potencial zeta na formulação depois de preparada (D0) (A) e o potencial zeta (mV) 30 dias depois (B).                                                                                                                                                                                 | 77 |
| Figura 23. Diagrama de Box- Plot para os valores do pH medido na emulsão lipídica após diferentes condições (antes da esterilização, depois da esterilização e 30 dias depois).                                                                                                                                             | 79 |
| Figura 24. Análise visual da emulsão lipídica à base de óleo de linhaça, gergelim e amendoim 20% imediatamente após a preparação.                                                                                                                                                                                           | 80 |
| Figura 25. Diagrama de Pareto para o tamanho de partícula (A) e Gráfico tridimensional da superfície de resposta gerada para as interações das variáveis independentes (Pressão e Ciclo) sobre a variável dependente tamanho de partícula (B).                                                                              | 83 |

*Figura 26. Diagrama de Pareto para o índice de polidispersão (A) e Gráfico tridimensional da superfície de resposta gerada para as interações das variáveis independentes (Pressão e Ciclo) sobre a variável dependente do índice de polidispersão (B).* \_\_\_\_\_ 84

*Figura 27. Diagrama de Pareto para o Potencial Zeta (A) e Gráfico tridimensional da superfície de resposta gerada para as interações das variáveis independentes (Pressão e Ciclo) sobre a variável dependente Potencial Zeta (B)* \_\_\_\_\_ 85

*Figura 28. Diagrama de Pareto para o valor do pH (A) e Gráfico tridimensional da superfície de resposta gerada para as interações das variáveis independentes (Pressão e Ciclo) sobre a variável dependente valor de pH (B).* 86

*Figura 29. Análise visual da melhor formulação de Emulsão Lipídica à Base de Óleo de Linhaça, Gergelim e Amendoim 20% imediatamente após a preparação e 30 dias após a preparação armazenada em diferentes condições de temperaturas.* \_\_\_\_\_ 87

## Lista de Siglas e Abreviaturas

AG - Ácidos Graxos  
AGE - Ácidos Graxos Essenciais  
AGL - Ácidos Graxos Livres  
AGCC – Ácido Graxos de Cadeia Curta  
AGCM – Ácidos Graxos de Cadeia Média  
AGCL - Ácidos Graxos de Cadeia Longa  
AGPI – Ácidos Graxos Poliinsaturados  
AO - Azeite de Oliva  
EL - Emulsão lipídica  
NEL - Nanoemulsão lipídica  
NP - Nutrição Parenteral  
NPP - Nutrição Parenteral Periférica  
NPC - Nutrição Parenteral Central  
NPPa - Nutrição Parenteral Parcial  
NPT - Nutrição Parenteral Total  
OC – Óleo de Coco  
OS - Óleo de Soja  
OP - Óleo de Peixe  
PL - Peroxidação Lipídica  
TAG – Triacilglicerol  
TCC - Triglicerídeos de Cadeia Curta  
TCM - Triglicerídeos de Cadeia Média  
TCL - Triglicerídeos de Cadeia Longa  
TGE - Triglicerídeos Estruturados (TGE)  
TN - Terapia Nutricional  
 $\omega$  3: Ômega 3 - Ácido Linolênico  
 $\omega$  6: Ômega 6 - Ácido Linoleico  
 $\omega$  9: Ômega 9 - Ácido Oleico



# Sumário

|                                                                                                                                  |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Resumo                                                                                                                           | xi   |
| Abstract                                                                                                                         | xiii |
| Lista de Tabelas                                                                                                                 | xv   |
| Lista de Figuras                                                                                                                 | xvii |
| Lista de Siglas e Abreviaturas                                                                                                   | xxi  |
| 1 Introdução                                                                                                                     | 1    |
| 1.1 OBJETIVO                                                                                                                     | 4    |
| 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS                                                                                                        | 4    |
| 1.3 ORGANIZAÇÃO DO DOCUMENTO                                                                                                     | 4    |
| 2 Revisão da Literatura                                                                                                          | 7    |
| 2.1 CONTEXTO HISTÓRICO DAS EMULSÕES LIPÍDICAS APLICADAS NA TERAPIA NUTRICIONAL PARENTERAL (TNP)                                  | 7    |
| 2.2 APLICAÇÕES, VIAS DE ACESSO E TIPOS DE TNP                                                                                    | 9    |
| 2.2.1 NUTRIÇÃO PARENTERAL INDIVIDUALIZADA E PADRONIZADA                                                                          | 11   |
| 2.2.2 AS GERAÇÕES DAS EMULSÕES LIPÍDICAS, EVOLUÇÃO DA COMPOSIÇÃO E PANORAMA DA FUNCIONALIDADE                                    | 13   |
| 2.2.3 MODULAÇÃO DOS ÁCIDOS GRAXOS                                                                                                | 19   |
| 2.2.4 CENÁRIO DO MERCADO GLOBAL DA NUTRIÇÃO PARENTERAL                                                                           | 22   |
| 2.3 EMULSÕES LIPÍDICAS E ASPECTOS NANOTECNOLÓGICOS                                                                               | 23   |
| 2.3.1 MECANISMO DE DESESTABILIZAÇÃO DAS EMULSÕES                                                                                 | 26   |
| 2.3.2 INSTABILIDADE DAS EMULSÕES E A OXIDAÇÃO LIPÍDICA                                                                           | 29   |
| 2.3.3 ASPECTOS TECNOLÓGICOS E MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DA EMULSÃO                                                                   | 31   |
| 2.3.4 AVALIAÇÃO E CARACTERÍSTICA FÍSICO-QUÍMICA E CONTROLE DE QUALIDADE DAS EMULSÕES                                             | 35   |
| 2.3.5 POTENCIAIS ÓLEOS PARA APLICAÇÃO NO PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE EMULSÕES LIPÍDICAS PARA APLICAÇÃO NA NUTRIÇÃO PARENTERAL | 36   |
| 3 Material e Métodos                                                                                                             | 37   |
| 3.1 PRIMEIRA FASE DO ESTUDO                                                                                                      | 38   |
| 3.1.1 PROCESSO DE IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ÓLEOS APLICADOS NA ELABORAÇÃO DA ELP                                               | 38   |
| 3.2 SEGUNDA FASE DO ESTUDO                                                                                                       | 39   |
| 3.2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA                                                                                                        | 39   |
| 3.2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO                                                                                                      | 40   |
| 3.2.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO                                                                                                      | 40   |
| 3.2.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS                                                                                                         | 40   |
| 3.2.5 GERENCIAMENTO E EXTRAÇÃO DE DADOS                                                                                          | 41   |
| 3.3 TERCEIRA FASE DO ESTUDO                                                                                                      | 41   |
| 3.3.1 PLANEJAMENTO DAS FORMULAÇÕES                                                                                               | 41   |
| 3.3.2 MODELAGEM POR DELINEAMENTO FATORIAL COMPLETO                                                                               | 41   |
| 3.3.3 PREPARAÇÃO DAS EMULSÕES LIPÍDICAS                                                                                          | 42   |
| 3.3.4 CARACTERÍSTICAS DA EMULSÃO LIPÍDICA                                                                                        | 43   |
| 3.3.5 ANÁLISE DE INSPEÇÃO VISUAL                                                                                                 | 44   |
| 3.3.6 TAMANHO DE PARTÍCULA E ÍNDICE DE POLIDISPERSÃO                                                                             | 44   |
| 3.3.7 POTENCIAL ZETA                                                                                                             | 44   |

|        |                                                                                                                   |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.3.8  | MEDIÇÃO DO PH                                                                                                     | 44  |
| 3.3.9  | ANÁLISE ESTATÍSTICA                                                                                               | 45  |
| 3.4    | QUARTA FASE DO ESTUDO                                                                                             | 45  |
| 3.4.1  | PLANEJAMENTO DAS FORMULAÇÕES                                                                                      | 45  |
| 3.4.2  | MODELAGEM POR DELINEAMENTO FATORIAL COMPLETO                                                                      | 45  |
| 3.4.3  | PREPARAÇÃO DAS EMULSÕES LIPÍDICAS                                                                                 | 46  |
| 3.4.4  | CARACTERÍSTICAS DA EMULSÃO LIPÍDICA                                                                               | 47  |
| 3.4.5  | ANÁLISE DE INSPEÇÃO VISUAL                                                                                        | 47  |
| 3.4.6  | TAMANHO DE PARTÍCULA E ÍNDICE DE POLIDISPERSÃO                                                                    | 48  |
| 3.4.7  | POTENCIAL ZETA                                                                                                    | 48  |
| 3.4.8  | MEDIÇÃO DO POTENCIAL HIDROGENIÔNICO (PH)                                                                          | 48  |
| 3.4.9  | VISCOSIDADE                                                                                                       | 48  |
| 3.4.10 | OSMOLARIDADE                                                                                                      | 49  |
| 3.4.11 | PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS                                                                                           | 49  |
| 3.4.12 | CONTROLE MICROBIOLÓGICO - TESTES DE ESTERILIDADE E ENDOTOXINA                                                     | 50  |
| 3.4.13 | ANÁLISE ESTATÍSTICA                                                                                               | 50  |
| 4      | Resultados e Discussão                                                                                            | 51  |
| 4.1    | PRIMEIRA FASE –PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA                                                                             | 51  |
| 4.1.1  | INVENÇÕES REIVINDICADAS EM PATENTE DURANTE A ÚLTIMA DÉCADA                                                        | 51  |
| 4.1.2  | DINÂMICA DE PATENTEABILIDADE DE EMULSÕES LIPÍDICAS APLICADAS EM NUTRIÇÃO PARENTERAL                               | 52  |
| 4.1.3  | ÓLEOS APLICADOS NO DESENVOLVIMENTO DE EMULSÕES LIPÍDICAS PARA NUTRIÇÃO PARENTERAL                                 | 55  |
| 4.1.4  | MÉTODO DE FABRICAÇÃO APLICADO E COMPOSIÇÃO DE MATERIAIS DE PARTIDA DE EMULSÕES LIPÍDICAS PARA NUTRIÇÃO PARENTERAL | 63  |
| 4.2    | SEGUNDA FASE – REVISÃO DAS EVIDÊNCIAS                                                                             | 66  |
| 4.2.1  | PESQUISA BIBLIOGRÁFICA                                                                                            | 66  |
| 4.2.2  | QUALIDADE METODOLÓGICA                                                                                            | 67  |
| 4.2.3  | CARACTERÍSTICAS DAS REVISÕES INCLUÍDAS                                                                            | 67  |
| 4.2.4  | OS IMPACTOS DAS EMULSÕES LIPÍDICAS INTRAVENOSAS E TIPOS DE ÓLEOS NO QUADRO CLÍNICO DO PACIENTE                    | 69  |
| 4.3    | TERCEIRA FASE – RESULTADOS EXPERIMENTAIS                                                                          | 71  |
| 4.3.1  | INSPEÇÃO VISUAL                                                                                                   | 71  |
| 4.3.2  | TAMANHO DE PARTÍCULA, ÍNDICE DE POLIDISPERSÃO E POTENCIAL ZETA                                                    | 72  |
| 4.3.3  | VALORES DO PH                                                                                                     | 77  |
| 4.4    | QUARTA FASE – RESULTADOS EXPERIMENTAIS                                                                            | 80  |
| 4.4.1  | CARACTERIZAÇÃO DA EMULSÃO LIPÍDICA                                                                                | 80  |
| 4.4.2  | FORMULAÇÃO DESENVOLVIDA COM AS MELHORES CONDIÇÕES DE PROCESSO                                                     | 87  |
| 5      | Conclusões                                                                                                        | 97  |
| 5.1    | SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS                                                                                  | 98  |
| 6      | Cronograma                                                                                                        | 99  |
|        | Referências                                                                                                       | 100 |
|        | Anexos                                                                                                            | 126 |
|        | Apêndice                                                                                                          | 127 |

## 1 Introdução

É notável e crescente o interesse por estratégias nutricionais que contribuam com a minimização de agravos e complicações clínicas decorrentes da depleção do estado nutricional, com consequente impacto negativo no prognóstico de pacientes (MICCHI et al., 2019). Nessa perspectiva, um procedimento fundamental e eficaz no tratamento e reestabelecimento de pacientes críticos é a Terapia Nutricional (TN), (DOIG; SIMPSON, 2006; DE LIMA MOURA et al., 2018; PIRONI et al., 2020). Dentre as TNs, a Nutricional Parenteral (NP) possui uma grande relevância nesse contexto, visto que, é indicada sempre que o paciente estiver impossibilitado de utilizar a via enteral ou oral por um tempo predefinido, esta pode ser utilizada como apoio ou, exclusivamente (DE LIMA MOURA et al., 2018; KHAN et al., 2023).

A NP consiste na infusão intravenosa de nutriente, desse modo, é caracterizada por uma solução ou emulsão composta por macronutrientes e micronutrientes sendo estéril e apirogênica, e a administração pode ser realizada em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando à síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas (BRASIL, 1998; SCHUH; BRUZEL; TEIXEIRA, 2014; PIRONI et al., 2020). Assim, essa terapia contribui expressivamente com a melhora do prognóstico de várias doenças clínicas e condições cirúrgicas em doentes crônicos, agudos e/ou críticos (CUPPARI, 2002; LAMEU, 2005; PIRONI et al., 2020).

Nesse sentido, na NP os ácidos graxos (AG) são fornecidos por meio de emulsões lipídicas parenterais (ELP) (KISIOGLU; TAMER, 2024). As emulsões aplicadas na NP são formulações complexas (KISIOGLU; TAMER, 2024), estas são consideradas farmacêuticas e, portanto, regulamentadas de acordo com a Farmacopeia (BRITO-DE LA FUENTE et al., 2023). As emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral contêm ácidos graxos essenciais (AGE), fosfolipídios, são transportadores de vitaminas solúveis em gordura, são fonte de energia de alta densidade, diferenciam-se quanto à quantidade, tipo e fonte de AG. Os AG presentes nas ELP exercem uma influência de maneira distinta no sistema imune e inflamatório. (CAMPOS, 2007; CALIXTO-LIMA et al., 2010; AKBARI et al., 2014).

Sem dúvidas, as emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral possuem um papel muito importante no prognóstico de pacientes. Contudo, nos últimos anos as ELP tem sido associada à complicação metabólicas (SIQUEIRA et al., 2011; UMPIERREZ et al., 2012; REN et al., 2013; ANEZ-BUSTILLOS et al., 2016). Com destaque para a colestase, dislipidemia e hepatopatias (LE et al., 2011). Além dessas complicações, as aplicações das ELP têm sido associadas a uma maior incidência em casos graves de doenças inflamatórias intestinais (CALIXTO-LIMA et al., 2010; COSTA; SILVA, 2014). Importante destacar que estudos indicam que os mecanismos estão relacionados aos efeitos pró-inflamatórios de alguns tipos de composições de emulsões lipídicas (UMPIERREZ, 2012; VANEK et al., 2012a; COSTA; SILVA, 2014).

Atualmente, a maior parte dos suprimentos de triglicerídeos de cadeia longa (TCL) é proveniente de óleo de soja e um volume considerável de emulsões lipídicas comerciais utilizam o óleo de soja como base (ARRIGO et al., 2015; FELL et al., 2015; ZHU et al., 2016). Dentro dessa perspectiva, emulsões à base de óleo de soja são consideradas como imunossupressoras e devem ser utilizadas com cautela em condições inflamatórias e são contraindicadas em sepse (COSTA; SILVA, 2014; HÖRMANN; ZIMMER, 2016).

O óleo de soja contém um elevado teor de ácido linoleico. O ácido linoleico é um ácido graxo poli-insaturados, da série ômega 6, (AGPI,  $\omega$ -6) e existem algumas preocupações quanto ao perfil de ácido graxo do óleo de soja (SIQUEIRA et al., 2011). A referida preocupação está relacionada aos efeitos colaterais negativos em administrações prolongadas, como ações imunossupressoras e inibição de linfócitos (HÖRMANN; ZIMMER, 2016). Outrossim, nas emulsões o ácido linoleico quando presente em concentrações elevadas, ou seja, em proporções não equilibradas, demonstraram aumentar a peroxidação lipídica (KÖKSAL et al., 2011). Sendo assim, a peroxidação lipídica pode ocasionar uma exacerbação do estresse oxidativo (KUMAR, 2011).

Em contrapartida, com vista a minimizar das complicações clínicas decorrentes à administração de emulsões lipídicas a base de óleo de soja, foram investigados óleos alternativos. Nessa perspectiva, novas EL foram desenvolvidas, com redução substancial do óleo de soja e a inserção de azeite de oliva (FIGUEIREDO et al., 2013; CUNHA et al., 2015), óleo coco (REN et al., 2013) e óleo de peixe (CUNHA et al., 2015).

As Emulsões lipídicas perpassam por gerações. A década de 2000 marcou a quarta geração de emulsões lipídicas parenterais, caracterizada pela inclusão de óleo de peixe na formulação das emulsões lipídicas (SADU et al., 2020). A emulsão que classificou atual geração das emulsões lipídicas é composta de óleo de soja, triglicerídeos de cadeia média (proveniente do coco), azeite de oliva e óleo de peixe. Em particular, o óleo de peixe como fonte de ácidos graxos poli-insaturados, da série ômega-3 (AGPI;  $\omega$ -3) tornou-se um componente importante das emulsões lipídicas modernas (CHEN et al., 2022). Nesse sentido, a mistura de óleos é uma tendência recente na tentativa de disponibilizar lipídeos com propriedades bioativas e equilibrar a ingestão de ácidos graxos poli-insaturados, essenciais para o metabolismo humano (MUNDI et al., 2017). Desse modo, o processo de mistura de óleos possibilita uma modulação do perfil de ácidos graxos da formulação final obtida.

Em vista desses aspectos, é crescente o incentivo do desenvolvimento de emulsões lipídicas para aplicação em nutrição parenteral a partir do uso exclusivo de óleos vegetais. Segundo Lucchinetti et al. (2022), Lucchinetti et al. (2021) e Holtzhauer, (2022), o uso de óleos marinhos para emulsão não é sustentável devido à pesca excessiva dos oceanos e traz o risco de exposição a toxinas lipossolúveis que se acumulam na cadeia alimentar.

Um outro ponto de destaque, é que o mercado, disponibiliza um número reduzido de módulos de lipídios ricos em ômegas 3, 6 e 9, associados ou isolado de ômega 3, (COSTA;

SILVA, 2014). Vale ressaltar, com base nesse cenário, a necessidade de investigar novas fontes de óleos para o desenvolvimento de emulsões lipídicas alternativas.

É importante salientar que formulações lipídicas estão inseridas em um mercado global de nutrição parenteral que deverá movimentar em 2024 até USD 4,39 bilhões (SAM, 2020). Nos últimos anos os processos produtivos de EL passaram por muitos aprimoramentos e investimentos tecnológicos, bem como houve um aumento das necessidades de tecnologias inovadoras. Nesse sentido, o emprego da nanotecnologia na área de saúde tem crescido expressivamente nos últimos anos (FIALKOSKI; MALFATTI, 2019). A nanotecnologia exerce um papel extremamente relevante no desenvolvimento de formulações nanoestruturadas, tendo como vantagens a obtenção de uma emulsão mais estável (SANTOS, 2015), obtendo-se assim um produto seguro.

Diante desses aspectos, apesar do expressivo crescimento deste mercado, o Brasil não é detentor da tecnologia de produção de emulsão lipídica para aplicação na nutrição parenteral. Um volume expressivo dos produtos disponíveis no mercado brasileiro é importado (CUNHA et al., 2015). Esse cenário requer mudanças emergenciais, tendo em vista que a NP representa uma parte importante dos custos no tratamento de indivíduos hospitalizados (HYEDA; COSTA, 2017).

Existem desafios importantes a serem superados no que se refere ao desenvolvimento das emulsões lipídicas parenterais no Brasil, destacar a necessidade de importação de insumos/matérias-primas para o processo de produção. O Brasil, configura-se como um país de baixa influência na referida tecnologia e praticamente nulo no que se refere à produção e apropriação do conhecimento nesse setor. Existe uma dependência externa, que culmina em elevados custos para o país (SILVA; MACHADO, 2024). Dentro dessa perspectiva, fortalecer o Brasil no que se refere ao processo de desenvolvimento e fabricação em Emulsões Lipídicas aplicadas na nutrição parenteral é de extrema importância para o país.

Nesse sentido, o problema desta pesquisa pode ser estabelecido pela pergunta: Uma emulsão lipídica com potencial para aplicação na nutrição parenteral que seja estável e alternativa as aplicadas na prática clínica pode ser desenvolvida? Adicionalmente, duas hipóteses podem ser estabelecidas para esta pergunta:

- Hipótese alternativa (H1): É possível desenvolver uma emulsão lipídica com potencial para aplicação na nutrição parenteral que seja estável e alternativa as aplicadas na prática clínica.
- Hipótese nula (H0): Não é possível desenvolver uma emulsão lipídica com potencial para aplicação na nutrição parenteral que seja estável e alternativa as aplicadas na prática clínica.

## **1.1 Objetivo**

O objetivo desse trabalho foi desenvolver e caracterizar emulsões lipídicas estáveis com potencial para aplicação na Nutrição Parenteral (NP).

## **1.2 Objetivos Específicos**

Para alcançar o objetivo do trabalho, foi proposto como objetivos específicos:

- Realizar estudo de prospecção tecnológica utilizando base de dados de patentes e correlacionar os dados para identificar potenciais fontes de óleos para elaboração de emulsões lipídicas com potencial para aplicação na NP;
- Avaliar as evidências científicas mais recentes sobre a aplicação da emulsão lipídica na nutrição parenteral;
- Identificar os óleos com as melhores composições com potencial aplicação na elaboração da emulsão;
- Desenvolver e caracterizar as emulsões obtidas em relação a análise de inspeção visual, ao tamanho de partícula, potencial zeta e potencial hidrogeniônico;
- Identificar a emulsão otimizada com potencial para aplicação em formulações de NP;
- Monitorar a estabilidade da emulsão produzida em diferentes condições de temperatura (4°C, 25°C, 40°C) e verificar alterações na análise visual, no tamanho da partícula, potencial zeta, no potencial hidrogeniônico, osmolaridade e viscosidade (durante 30 dias);
- Avaliar o perfil de ácidos graxos;
- Avaliar a esterilidade e pirogenicidade por meio do monitoramento de crescimento bacteriano e presença de endotoxinas.

## **1.3 Organização do Documento**

O trabalho foi estruturado em 7 (sete) capítulos, os quais guiam a organização do documento para melhor apresentação e compreensão. Cada capítulo refere-se a um item específico do trabalho, conforme descrito a seguir.

O capítulo 1 apresenta a revisão da literatura constituindo o referencial teórico com os principais conceitos e fundamentos do processo de desenvolvimento das emulsões lipídicas.

O capítulo 2 apresenta a metodologia adotada com condução da tese.

No capítulo 3 é apresentado o cenário em que o processo de desenvolvimento das emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral está inserido adotando uma abordagem de prospecção tecnológica.

O capítulo 4 refere-se a avaliar as evidências científicas mais recentes sobre a aplicação de emulsão lipídica na nutrição parenteral adotando uma abordagem de revisão de revisões.

Em seguida, no capítulo 5, apresenta-se os resultados experimentais do estudo preliminar (piloto) conduzido com a aplicação do planejamento de experimentos no desenvolvimento de emulsão lipídica à Base de óleo de gergelim e uma análise de atributos críticos de qualidade e parâmetros críticos de processo.

No capítulo 6, apresenta-se os resultados experimentais do planejamento de experimentos no desenvolvimento de uma emulsão lipídica intravenosa à base de óleo de linhaça, gergelim e amendoim e uma análise de atributos críticos de qualidade e parâmetros críticos de processo. Cabe ressaltar que os resultados obtidos com a condução dos experimentos mostraram que a emulsão desenvolvida se configurou com um tamanho de partícula que caracteriza o produto como uma nanoemulsão.

Por fim, no capítulo 7, as considerações finais e as sugestões de trabalhos futuros.



## **2 Revisão da Literatura**

Este tópico tem como objetivo explicar os principais conceitos sobre as emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral relacionados à pesquisa. Será apresentada a evolução histórica, principais tipos, as gerações das EL, a modulação dos ácidos graxos, o cenário do mercado global, os aspectos nanotecnológicos e tecnológicos, avaliação e caracterização físico-química das EL e potenciais óleos para aplicação no processo de desenvolvimento das EL. Vale destacar que a revisão da literatura foi essencial para a compreensão da área, bem como para a identificação das perguntas ainda em aberto a serem investigadas.

### **2.1 Contexto Histórico das Emulsões Lipídicas aplicadas na Terapia Nutricional Parenteral (TNP)**

O conceito de nutrir pacientes utilizando outras vias, para além do trato gastrointestinal, por meio de injeção de substâncias nutricionais por via subcutânea, ou infundindo-os diretamente por via intravenosa, foi defendido e tentado por muitas décadas antes de sua realização bem-sucedida (DUDRICK; PALESTY, 2011). A história da Nutrição Parenteral (NP) começou a ser traçada por volta do século XIV, porém a concretização dessa meta aparentemente irreal exigiu séculos de pesquisas e descobertas fundamentais, juntamente com inovação e inúmeros desenvolvimentos tecnológicos, processos e técnicas (DUDRICK; FOREWORD, 2008; DUDRICK, 2009; CALIXTO-LIMA et al., 2010; DUDRICK; PALESTY, 2011; COSTA; SILVA, 2014).

Os ensaios com lipídios aplicados por via parenteral para suporte nutricional datam do século XVIII. Em 1712, William Courten, infundiu azeite de oliva nas veias de cães, com essa aplicação descobriu-se que animais infundidos com azeite faleciam com dificuldade respiratória grave. Posteriormente, em 1873, Edward Hodder infundiu gordura na forma de leite em três pacientes com cólera, dois dos quais se recuperaram, no entanto, ocorreram efeitos adversos, enquanto o terceiro paciente não sobreviveu (ZERATI et al., 2017). Levando à conclusão de que o trato gastrointestinal altera essas gorduras por meio da digestão antes da entrada na circulação sanguínea. Por conseguinte, os pesquisadores chegaram à conclusão que óleo ou gordura exigiria preparações ou modificações especiais antes da infusão intravenosa dessas substâncias, havendo desse modo, uma tolerância bem-sucedida (DUDRICK; PALESTY, 2011; HÖRMANN; ZIMMER, 2016; NAGHIBI, 2017).

Muitos pesquisadores tentaram fornecer nutrientes por meio de gordura, leite, extrato de óleo, extrato de carne bovina, óleo de fígado de bacalhau, por injeção subcutânea, durante a metade do século XIX (DUDRICK; PALESTY, 2011). No entanto, relataram que as injeções subcutâneas desses nutrientes eram demasiadamente dolorosas para serem praticadas clinicamente e, conseqüentemente, essas tentativas de fornecimento de nutrientes foram abandonadas (DUDRICK; PALESTY, 2011).

Na virada do século XX, médicos e cientistas realizaram pesquisas relevantes em várias áreas importantes para o gerenciamento clínico ideal de pacientes, incluindo, entre outros, a descoberta de vitaminas como nutrientes essenciais e as gorduras emulsionadas e seus requisitos para os seres humanos (DUDRICK; PALESTY, 2011).

Embora um número expressivo de emulsões lipídicas de composições variáveis tenha sido estudado em todo o mundo entre 1920 e 1960, a emulsão proveniente do óleo de algodão foi a primeira a ser produzida comercialmente e investigada clinicamente nos Estados Unidos (VINNARS; WILMORE, 2003; DUDRICK; PALESTY, 2011). No entanto, foi associada a vários efeitos adversos graves, incluindo calafrios, febre, náusea, vômito, dispneia, hipoxia, taquicardia e hipotensão, além de anemia hemolítica, trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia, hiperbilirrubinemia por causa indefinida, e foram retiradas do mercado (VINNARS; WILMORE, 2003; DUDRICK; PALESTY, 2011).

A emulsão lipídica pioneira não tóxica foi desenvolvida por Schuberth e Wretling na Europa no ano de 1961. Inicialmente, lhes parecia impossível encontrar emulsões lipídicas que não causassem reações adversas em estudo experimentais em modelo animal (DUDRICK; PALESTY, 2011). Após vários anos de estudos, esses pesquisadores descobriram que uma emulsão intravenosa preparada a partir de “produtos alimentícios naturais” consistindo em óleo de soja com fosfolipídios da gema de ovo como agente emulsificante, era atóxica (DUDRICK; PALESTY, 2011). A emulsão desenvolvida não apresentou efeitos adversos quando testada em animais por 28 dias, mesmo quando administrada em quantidades de até 9 g de gordura por quilograma de peso corporal por dia. Posteriormente, essa emulsão lipídica foi testada em pacientes cirúrgicos e descobriu-se que eles toleravam muito bem a preparação (DUDRICK; PALESTY, 2011).

Nesse sentido, a primeira ELP segura para uso humano foi a Intralipid®. Essa emulsão foi desenvolvida por Arvid Wretling, sendo aprovada na Europa em 1962 (DUDRICK; PALESTY, 2011). Vale ressaltar que a referida emulsão permanece sendo comercializada nos dias atuais. A emulsão Intralipid®, consiste em uma emulsão de óleo de soja a 10% ou 20% contendo 1,2% de fosfolipídios de ovo e 2,5% de glicerol (FLOYD, 1999). O objetivo inicial foi o fornecimento de AGE com vista a atender às necessidades nutricionais de pacientes críticos, uma vez que o ômega-6 (ácido linoleico) e ômega-3 (alfa-linolênico) não são sintetizados pelo organismo humano e devem ser obtidos por meio da dieta (MÜLLER et al., 2012; HÖRMANN; ZIMMER, 2016). Anteriormente a este marco, apenas glicose e soluções de aminoácidos estavam disponíveis.

No entanto, apenas no século XX, em 1968, houve a sistematização da NP e houve início à era moderna da NP, por meio da proposta de Stanley Dudrick- da Universidade da Pensilvânia (DUDRICK, 2009; DUDRICK; PALESTY, 2011). Dudrick demonstrou que filhotes de cães da raça Beagle utilizando exclusivamente NP por um período de 6 meses, cresceram de maneira igual ao grupo controle, que ingeriram ração canina convencional (DUDRICK, 2009; DUDRICK; PALESTY, 2011). Ainda nesse mesmo ano, outro avanço considerável foi à manutenção por 44 dias do primeiro humano em suporte nutricional intravenoso exclusivo,

isso ocorreu em uma criança com atresia de todo o intestino delgado (WILMORE; DUDRICK, 1968; DUDRICK; PALESTY, 2011). Vale salientar que Dudrick foi considerado um dos maiores colaboradores para o desenvolvimento de TNP's modernas, desse modo é considerado como o "pai da nutrição parenteral" (BATISTA, 2012).

Como mencionado anteriormente, a ELP foi criada pela primeira vez para prevenir o desenvolvimento de deficiência de AGE em pacientes que necessitam de TNP. Posteriormente, a ELP ganhou aceitação como uma fonte de energia alternativa (VANEK et al., 2012; AKBARI et al., 2014).

## **2.2 Aplicações, vias de acesso e tipos de TNP**

A NP é uma mistura nutritiva intravenosa complexa, esta é aplicada para pacientes que não possuem o funcionamento correto do trato gastrointestinal, ou em decorrência de perda de função intestinal. Outrossim, é aplicada em indivíduos que não conseguem se alimentar por meio da via oral ou por sonda enteral, ou por situação clínica que possa fazer a administração concomitantemente (CEDERHOLM et al., 2017; DE LIMA MOURA et al., 2018; PIRONI et al., 2020). Nessa perspectiva, a NP tem o propósito de suprir as necessidades nutricionais e metabólicas dos pacientes. No entanto, é considerada uma terapia onerosa, contudo, quando indicada e aplicada de maneira bem-sucedida, reduz as complicações, tempo e custo de internamento, (CALIXTO-LIMA et al., 2010; WAITZBERG; CORREIA, 2016), bem como os custos de assistência médica domiciliar.

Atualmente, existem duas legislações que regem a prática de nutrição parenteral no Brasil, a Resolução RDC nº 45, de 12 de março de 2003 que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Utilização das Soluções Parenterais em Serviços de Saúde (BRASIL, 2003) e a Portaria MS/SNVS nº272, de 8 de abril de 1998 (BRASIL, 1998) que fixa os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral (TNP) e estabelece a necessidade da atividade em equipe, definindo responsabilidades, âmbitos de atuação e as Boas Práticas em TNP.

A TNP exige técnicas de preparo adequadas, que consiste em uma produção de forma asséptica, seguindo procedimentos estéreis e validados com vista à garantia de qualidade (BRASIL, 1998; BARNETT et al., 2009; COSTA; SILVA, 2014). Nesse sentido, deve haver o controle de partículas da área de preparo com o auxílio da câmara/capela de fluxo laminar na produção ou um isolador. Além disso, deve ocorrer à qualificação dos produtos e dos fornecedores, certificação da área de preparo e dos equipamentos de manipulação (BRASIL, 1998; BARNETT et al., 2009; COSTA; SILVA, 2014).

Um aspecto importante a ser mencionado é a via de acesso para administração da NP, que pode ser periférica ou central (COSTA; SILVA, 2014). A prescrição da via de acesso depende da composição e osmolaridade da formulação da NP (MIRTALLO et al., 2004; COSTA; SILVA, 2014). Outros fatores devem ser considerados na definição da prescrição, como o tempo de duração da oferta da NP, condição vascular do paciente e seu estado de coagulação, ambiente

onde será infundida a NP (domiciliar ou hospitalar) e doenças associadas envolvidas (MIRTALLO et al., 2004; COSTA; SILVA, 2014).

A administração por via periférica é indicada para a manutenção nutricional de curto período, comumente aplicada para um prazo, de sete a dez dias, pois normalmente, não alcança as necessidades nutricionais do paciente (COSTA; SILVA, 2014). Vale ressaltar que a via periférica é indicada em pacientes com estado de desnutrição moderada, e quando a NP venosa central não se justifica devido a relação de risco-benefício ser negativo (NICE, 2006; COSTA; SILVA, 2014). Geralmente o acesso venoso é na mão ou no antebraço, sendo locais de baixo fluxo sanguíneo. No acesso venoso periférico, somente podem ser oferecidas soluções hiposmolares e hipoconcentradas, podendo progredir o valor energético em torno de 1.000 a 1.500 kcal por dia (COSTA; SILVA, 2014). Com o propósito de evitar complicações, como a flebite a osmolaridade deve ser inferior a 900mOsm/L (COSTA; SILVA, 2014). É importante sinalizar que as emulsões lipídicas são isotônicas com o sangue e exercem pouco impacto sobre as veias (NICE, 2006). Nesse sentido, as misturas de NP contendo emulsões lipídicas são menos hipertônicas que as misturas com base unicamente em glicose como fonte de energia, e consequentemente, mais adequadas para a NP periférica (NICE, 2006).

Nessa perspectiva, a NP periférica pode ser combinada com a nutrição enteral (NE) para oferecer o aporte nutricional adequado (MIRTALLO et al., 2004; COSTA; SILVA, 2014). Portanto, é indicada para pacientes que não toleram receber toda a oferta calórica necessária pela via oral ou enteral, para pacientes em risco de desnutrição que necessitem de jejum por poucos dias consecutivos, como ocorre, por exemplo, com pacientes submetidos a exames (CARVALHO et al., 1999; MIRTALLO et al., 2004; COSTA; SILVA, 2014). Ressaltar que a NP não deve ser utilizada rotineiramente em pacientes com trato gastrointestinal preservado (COSTA, 2012; BERLANA et al., 2013; COSTA; SILVA, 2014; DE LIMA MOURA et al., 2018).

No caso da via de acesso central, os nutrientes são administrados por meio de uma veia de grande diâmetro, ou seja, de alto fluxo sanguíneo, geralmente na subclávia, jugular interna, ao lado da veia cava superior (COSTA, 2012; COSTA; SILVA, 2014). Esta é indicada para uso prolongado, ou seja, superior a sete ou dez dias, podendo ser administrada uma infusão de soluções hipertônicas de glicose ou outro carboidrato, emulsão lipídica, aminoácidos, vitaminas e minerais. No acesso venoso central, geralmente, a osmolaridade é acima de 1.000 mOsm/L (COSTA, 2012; COSTA; SILVA, 2014).

A NP pode ser classificada, como parcial (NPP) ou total (NPT), essa classificação depende das necessidades do paciente e/ou da disponibilidade das soluções (COSTA, 2012; COSTA; SILVA, 2014). As formulações de NPP fornece somente parte das necessidades nutricionais diárias, suplementando a ingestão oral, ou a nutrição enteral. Nesse sentido, a NPP é caracterizada pela administração apenas de alguns tipos de nutrientes e vitaminas por meio da veia. Muitos pacientes hospitalizados recebem glicose ou soluções de aminoácidos por esse método (DE LIMA MOURA et al., 2018).

Quanto à NPT, nesta é administrada todos os tipos de nutrientes e vitaminas por meio de acesso venoso, sendo assim, supre todas as necessidades nutricionais diárias (DE LIMA MOURA et al., 2018). Pode ser utilizada tanto em hospitais, a nível ambulatorial como em domicílio. Como as soluções de NPT são concentradas, pode ocorrer trombose das veias periféricas, sendo indicado acesso venoso central (DE LIMA MOURA et al., 2018). Pode-se notar que as composições das formulações da NPT são complexas em comparação às aplicadas na NPP (DE LIMA MOURA et al., 2018).

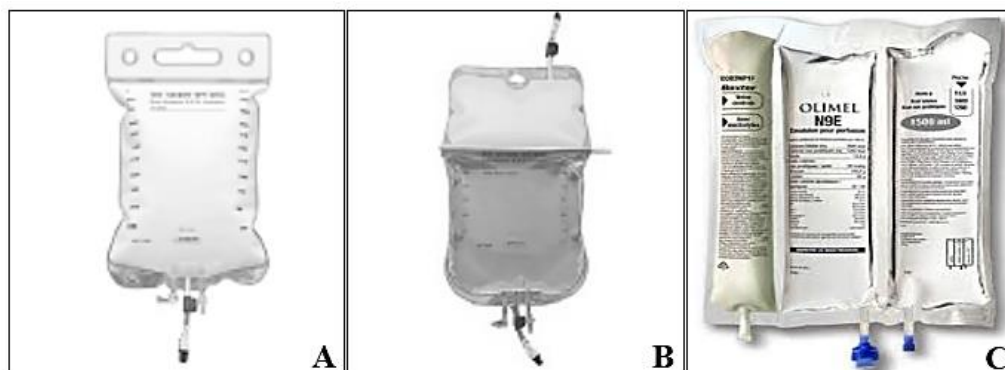
A NPT pode ser classificada como sistema glicídico ou como sistema lipídico. O sistema glicídico, também denominado de binário, 2 em 1 ou bicompartimentar, é o sistema que não inclui lipídios, sendo uma mistura de glicose e aminoácidos (GASTALDI et al., 2009). Os lipídios são infundidos separadamente, pelo menos 2 vezes na semana (500mL de lipídios a 10%) (GASTALDI et al., 2009). No que diz respeito ao sistema lipídico, também chamado como ternário ou *All-in-one* (AiO), 3 em 1, tricompartimentar ou 3 câmeras, como será abordado em tópicos à frente, consiste em uma mistura de aminoácidos, glicídios, lipídios, vitaminas, minerais e eletrólitos na quantidade adequada para administração diária em um mesmo frasco ou bolsa de NPT (GASTALDI et al., 2009).

### **2.2.1 Nutrição Parenteral individualizada e padronizada**

A NP pode ser denominada individualizada ou padronizada. Esta é caracterizada como individualizada quando as bolsas são customizadas/bolsas manipuladas, contendo formulação adaptada com vista ao atendimento individualizado das necessidades específicas do paciente (MÜHLEBACH et al., 2011; BERLANA et al., 2013; YU et al., 2017). O atendimento às necessidades é em termos de energia, substrato e volume, sendo preparadas assepticamente a partir de vários componentes estéreis por farmácias hospitalares ou laboratórios de subcontratação para clínicas especializadas (MÜHLEBACH et al., 2011; BERLANA et al., 2013; YU et al., 2017).

Com relação à NP padronizada, estas recebem essa classificação quando fabricadas industrialmente e são compostas por formulações prontas para uso, para atender às necessidades nutricionais de uma população maior de pacientes (BERLANA et al., 2013; YU et al., 2017). De acordo com Costa e Silva (2014), atualmente, estão disponíveis no mercado, variadas fórmulas de NP. Estas fórmulas podem apresentar-se comercialmente por meio de bolsas monocompartimentais, bicompartimentais ou tricompartimentais, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1. Apresentações comerciais dos sistemas de bolsas para TNP. (A) monocompartimental, (B) bicompartimental e (C) tricompartimental.



Fonte: Adaptado de Costa e Silva (2014)

Com relação à segurança, as bolsas industrializadas foram consideradas por alguns estudos superiores em relação às manipuladas devido à simplicidade da preparação e menor contaminação do produto. Com relação à efetividade, os estudos realizados demonstram que ambos os tipos de bolsas são similares (DERENSKI; CATLIN; ALLEN, 2016; OLIVEIRA et al., 2018).

O sistema monocompartimentar ou *All-in-One* (AiO), Figura 1A, consiste na inclusão de todos os componentes da NP, macronutrientes, água, eletrólitos e vitaminas, individualmente misturados em um recipiente e administrados por meio de uma única linha de infusão (PERTKIEWICZ; DUDRICK, 2009). Uma das grandes vantagens desse sistema é o fornecimento simultâneo de todos os nutrientes, desse modo, possui como aspecto positivo na clínica médica a melhora da utilização e do balanço de nitrogênio, bem como menos incidência de complicações metabólicas, menos manuseios, com consequente redução do risco de infecções (PERTKIEWICZ; DUDRICK, 2009).

As bolsas bicompartimentais, Figura 1B, também chamadas de binária, sistema glicídico, 2 em 1 ou de duas câmaras, consistem em bolsas padrões AiO com duas câmaras contendo glicose e aminoácidos para serem misturados imediatamente antes da infusão intravenosa. Antes da aplicação, há o rompimento dos selos de separação entre as câmaras da bolsa (MÜHLEBACH et al., 2009; YU et al., 2017). A emulsão lipídica é misturada com um conjunto de transferência imediatamente antes da administração (MÜHLEBACH et al., 2009; YU et al., 2017). Os micronutrientes e eletrólitos adicionais são geralmente adicionados no compartimento da bolsa, no entanto, vitaminas podem ser adicionadas à emulsão lipídica administrada separadamente. Quando não misturadas, estas bolsas têm uma vida útil de 12 a 24 meses (MÜHLEBACH et al., 2009; YU et al., 2017).

As bolsas tricompartimentais, Figura 1C, ou de três câmaras configura-se como um sistema de AiO melhorado, que permite o fornecimento de macronutrientes e eletrólitos (PICHARD et al., 2000; YU et al., 2017). Os nutrientes são fornecidos em três compartimentos separados por selos de separação que podem ser facilmente abertos antes da administração

da bolsa (PICHARD et al., 2000; YU et al., 2017). Os componentes misturados mecanicamente no contêiner externo da bolsa em um sistema fechado (asséptico). Os micronutrientes (vitaminas e oligoelementos) podem ser adicionados à mistura reconstituída se necessário (PICHARD et al., 2000; YU et al., 2017).

Em comparação com outros sistemas de aplicação, as bolsas tricompartimentais possuem diversas vantagens importantes com a conveniência na NP sustentada, oferece esquemas flexíveis e adaptáveis que cobrem as necessidades de um percentual expressivo de pacientes, cerca de (80%) (PICHARD et al., 2000; YU et al., 2017). Outrossim, economiza tempo e custos (BERLANA et al., 2013) aumenta a segurança de misturas com relação à estabilidade e esterilidade, bem como segurança e eficácia do tratamento (BERLANA et al., 2013; YU et al., 2017).

Ainda sobre as vantagens do sistema tricompartimental, é o fato de ser mais balanceada, em comparação ao bicompartimental, visto que contém todos os nutrientes (GASTALDI et al., 2009). Além disso, permite diminuir a prescrição de glicose, como consequência passa a ser mais bem tolerada em pacientes com resistência à insulina ou Diabetes Mellitus (DM) (GASTALDI et al., 2009). Adicionalmente, o uso de lipídios proporciona alta densidade calórica; os lipídios são isotônicos, com isso favorece o uso de veia periférica; evita deficiência de ácidos graxos essenciais (AGE); diminui a osmolaridade da solução (600-950mOsm) devido a diminuição na concentração de glicose (GASTALDI et al., 2009).

### **2.2.2 As Gerações das Emulsões Lipídicas, Evolução da Composição e Panorama da funcionalidade**

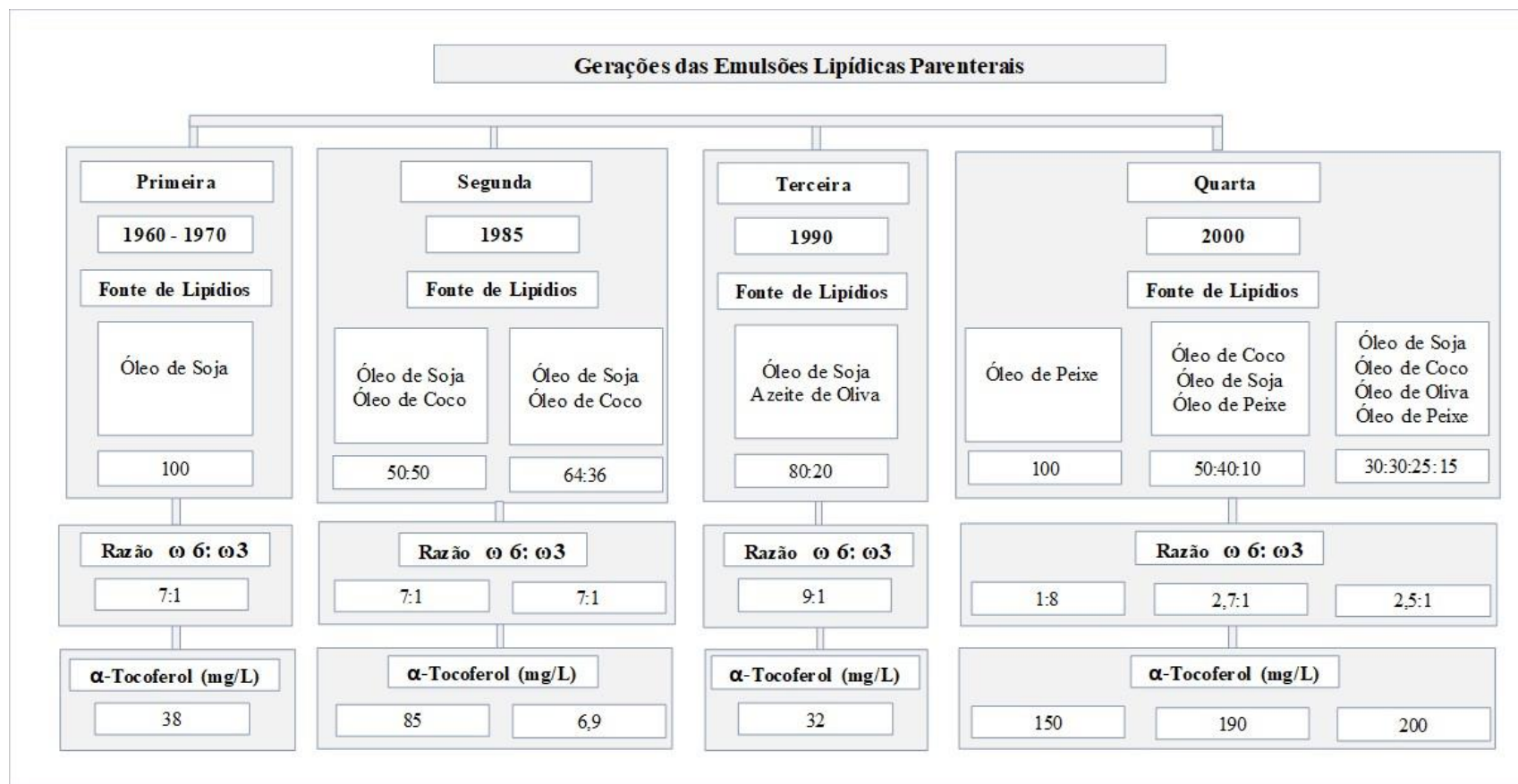
Os lipídios têm múltiplas funções fisiológicas que são biologicamente vitais (CARPENTIER; DUPONT, 2000). Estes consistem em triglicerídeos/triacilglicerol (TGs/ TAG), esteróis e fosfolipídios (JONES; RIDEOUT, 2014). Ainda de acordo com estes autores, os TGs são constituídos por moléculas de glicerol para as quais três AG são esterificados. A funcionalidade das moléculas de TGs é determinada pelo tipo de AG esterificado na estrutura do glicerol e pela estereoespecificidade da ligação (KARUPAIAH; SUNDRAM, 2007). Os ácidos graxos são constituintes das membranas celulares e contribuem para a integridade da membrana, atuam na regulação da permeabilidade e são precursores dos principais moduladores relacionados as vias celulares do sistema imunológico (CARPENTIER; DUPONT, 2000).

As EL são suspensões de óleo em um meio aquoso desenvolvidas para possuir propriedades de quilomícrons de ocorrência natural (ANEZ-BUSTILLOS et al., 2016). Vale destacar que as EL são um componente integral na NP, possui o papel de fornecer calorias não proteicas e AGE para resultados terapêuticos definidos, como também redução da inflamação e melhoria dos resultados metabólicos e clínicos (REN et al., 2013).

O desenvolvimento de emulsões lipídicas perpassa por gerações, como pode ser observado na Figura 2. Nessa perspectiva, a primeira geração de EL ocorreu na década de 60,

essa foi caracterizada pelo desenvolvimento de EL compostas a base de óleo de soja (OS) (REN et al., 2013). Esse óleo possui um perfil naturalmente rico em TCL tipo ômega-6 (WAITZBERG, 2006), em torno de 50 -60% (GUYENET; CARLSON, 2015). Estas emulsões lipídicas demonstraram ser eficientes no fornecimento de energia não glicídica e AGE em pacientes estáveis (WAITZBERG, 2006; CAMPOS, 2007). No entanto, estudos realizados na década de 70 evidenciaram que estas emulsões exerciam uma influência negativa o sistema imunológico (CAMPOS, 2007) e em desencadeamento de doença hepática associada à insuficiência intestinal (VERLEYEN et al., 2002). Além disso, estudos experimentais e clínicos constataram a associação entre o TCL ômega-6 e deficiências de funções de linfócitos, neutrófilos e macrófagos (WAITZBERG et al., 1996), e a elevação da intensidade da resposta inflamatória em condições clínicas específicas (WANTEN; CALDER, 2007). Aspecto esse, crucial que incentivou o desenvolvimento de uma nova EL parenteral com composição diferente da pioneira.

Figura 2 .Resumo das características e composições de ELP ao longo das gerações.



Fonte: Adaptado de Ren et al. (2013) e Sadu et al. (2020).



Nesse contexto, na década de 80, mais precisamente em 1985, um maior conhecimento sobre funções imunológicas e inflamatórias, possibilitou a criação de novas EL parenterais, que variam de acordo com a quantidade, tipo e fontes de AG, caracterizando desse modo, a segunda geração de EL (VANEK et al., 2012b). A referida geração foi alicerçada no princípio da redução da oferta de TCL ácido linoleico ômega-6, na tentativa de minimizar os efeitos deletérios do excesso deste AG, ou seja, em desequilíbrio, sobre o sistema imune (REN et al., 2013). Para tanto, 50% dos TCL proveniente do óleo de soja foram substituídos por triglicérides de cadeia média (TCM), provenientes do óleo de coco (OC), obtendo-se assim uma EL composta por TCM/TCL (1:1) (REN et al., 2013).

As EL provenientes da mistura física de TCM/TCL continham 50% a menos AGPI da série ômega-6 do que a convencional (FURST, 1998; GUEDES, 2010). O metabolismo do TCM representa rápida fonte energética, por não depender de substâncias intermediárias para seu transporte, como a carnitina, que transporta, por exemplo, os ácidos graxos de cadeia longa (AGCL) para o interior das células (FURST, 1998; GUEDES, 2010). Vale destacar que, as contribuições do perfil de ácidos graxos do OC, é a principal fonte de ácido graxo de cadeia média (AGCM) com ácido láurico contribuindo com a concentração de 48% de AG, 8% de ácido caprílico e 7% de ácido cáprico. Outras frações de AG no OC incluem 16% de ácido mirístico, 9% de ácido palmítico, 2% de ácido esteárico, 7% de ácido oleico e 2% de ácido linoleico (GUNSTONE et al., 2007).

Outro aspecto relevante a ser mencionado é a concentração de  $\alpha$ -tocoferol do OC, que é extremamente baixa 0,5 mg / 100 g de óleo, em comparação com o óleo de soja aproximadamente 7,5 mg / 100 g de óleo (GUNSTONE et al., 2007). Nesse sentido, pode-se afirmar que em emulsão lipídica a concentração de TCM/TCL e o teor de  $\alpha$ -tocoferol é significativamente menor, em comparação com emulsões de OS (RADERMACHER et al., 1992). Vale ressaltar que os TCMs, por serem saturados, não participam da síntese de eicosanóides e não são precursores das prostaglandinas. Portanto, eles não afetam a produção de mediadores inflamatórios durante o estresse e a doença, em relação aos AGPI,  $\omega$ -6 (RADERMACHER et al., 1992).

Ainda na segunda geração, a mistura de TCM/TCM ampliou opções com a introdução comercial das EL de Triglicerídeos Estruturados (TGE) como uma nova opção de substrato (CHAMBRIER et al., 2006). A emulsão lipídica de TGE possui como composição uma proporção de 64% de TCL de OS e 36% de TCM de OC (VANEK et al., 2012a). Diferentemente das misturas físicas anteriormente citadas, as EL de TGE é formulado pela hidrólise do OS e OC em AG livres, esta etapa precede a interesterificação na presença de catalisadores químicos ou enzimáticos (KARUPAIAH; SUNDRAM, 2007). Ainda segundo estes autores, essas EL são obtidas por meio de um processo de rearranjo estrutural do glicerol, sendo os AGCM provenientes do OC e AGCL oriundos do OS, que são realocados aleatoriamente na estrutura do glicerol, ocasionando desse modo novas espécies moleculares de Triacilglicerol (TAG).

Na década de 90, emerge a terceira geração de EL, estas foram baseadas no Azeite de Oliva (AO). A EL foi composta por aproximadamente 80% de AO e 20% de OS (VANEK et al., 2012a). Nesse sentido, com esta composição houve uma redução substancial, aproximadamente 75% do AGPI  $\omega$ -6, isso baseado na composição pioneira (100% de OS), tornando uma composição mais segura para pacientes criticamente enfermos (VANEK et al., 2012a). As EL formulada com AO são ricas em AGPI  $\omega$ -9, ácido oleico, a composição do AG do AO reflete aproximadamente 80% do ácido oleico sendo este não essencial, com proporções menores de AGPI  $\omega$ -6 (REN et al., 2013). Além disso, o AO é naturalmente rico no antioxidante de  $\alpha$ - tocoferol, portanto contribui com proteção contra a peroxidação lipídica (REN et al., 2013).

Nos anos 2000 uma nova EL tornou-se disponível no Brasil e Europa (CAMPOS, 2007). Esta EL pode ser considerada como a quarta geração de EL por aliar os conceitos das gerações anteriores (SADU et al., 2020). As emulsões lipídicas foram formuladas à base de óleo de peixe (OP) isolado (Omegavem 10%) ou combinado com outros óleos. Emulsão lipídica contendo OP, rico em ácido alfa linolênico, AGPI  $\omega$ -3 do tipo ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), foi desenvolvida em forma de suplemento à EL convencional. Efeitos benéficos foram demonstrados com suplementação de 20% desta EL sobre EL TCM/TCL (WAITZBERG et al., 2006; CAMPOS, 2007).

As emulsões lipídicas formuladas a partir da combinação de OP com outros óleos possibilitou a redução do fornecimento de AGPI  $\omega$ -6, por meio da adição de TCM e AO, e um aumento no fornecimento do AGPI  $\omega$ -3. Desta maneira, esta EL contém em sua composição óleo de soja (30%), TCM (30%), azeite de oliva (25%) e óleo de peixe, (15%) (CALDER et al., 2020), além de ser suplementada com antioxidante  $\alpha$ -tocoferol. Esta nova emulsão lipídica está associada a menor disfunção hepática e preserva a capacidade antioxidante dos pacientes em unidade de terapia intensiva, além de efeito favorável no tempo de internação de pacientes cirúrgicos (WAITZBERG et al., 2006).

É importante ressaltar que a emulsão com 100% de OP, configura-se como uma fonte lipídica incompleta e, quando aplicado isoladamente, pode levar ao desenvolvimento de deficiência de ácidos graxos essenciais (DAGE) (LE et al., 2011). Além disso, a emulsão elaborada com OP é significativamente mais onerosa do que outras EL (MORAIS, 2018). As emulsões lipídicas disponíveis na prática clínica variam de acordo com a quantidade, tipo e fonte dos AG. Para a decisão de qual EL utilizar, deve-se verificar primeiramente a composição, visto que os AG podem influenciar de maneiras distintas o sistema imune e inflamatório. O uso de EL contendo em sua composição AG ômega-3 demonstram ser promissora (WAITZBERG et al., 2006; CAMPOS, 2007).

Em suma, o componente triglicérido (TG) das emulsões lipídicas pode ser de diferentes fontes, incluindo óleo de soja, azeite de oliva, óleo de coco e óleo de peixe (KISIOGLU; TAMER, 2024). As emulsões lipídicas de primeira (OS), segunda (OS + triglicéridos de cadeia média) /terceira (AO) e quarta geração (OP) podem ser identificadas como pró-

inflamatórias, inflamatórias neutras e anti-inflamatórias, respectivamente (KISIOGLU; TAMER, 2024).

Salientar, que do ponto de vista de disponibilidade, ainda é extremamente limitada a quantidade de lipídios disponíveis em NP, como anteriormente descrito, inclui o OS, TCM, AO e OP e misturas de dois ou mais. Desse modo, torna-se evidente a atual necessidade investigar novas fontes de óleos para obtenção de emulsões parenterais, com o intuito de diversificar a composição e ampliar a disponibilidade de formulações no mercado.

### **2.2.3 Modulação dos Ácidos Graxos**

É importante notar, com base no tópico anterior, a atual tendência da nova geração a equilibrar as proporções de AGE, bem como proporcionar uma maior concentração e absorção de compostos antioxidantes nas formulações, a citar, o  $\alpha$ -tocoferol, tornando-a com propriedades anti-inflamatórias e imunomodula. Os ácidos graxos linoleico e  $\alpha$ -linolênico são precursores dos AGPI  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 de cadeia mais longa, respectivamente. Estes ácidos não podendo ser biosintetizados por humanos, e sendo necessários para a saúde, desse modo são classificados como AGE (GRAMLICH, 2015). Os referidos AG podem influenciar uma variedade ampla de funções biológicas, devido a associação dos ácidos graxos na incorporação ou formação de parte das membranas celulares e serem essenciais para o crescimento e funcionamento do organismo humano (PERINI et al., 2010).

A razão adequada de ingestão de ácidos graxos AGPI  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 na dieta é um fundamental para contribuir com a prevenção do desenvolvimento de doenças (PERINI et al., 2010). Uma relação  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 elevada é considerada prejudicial à saúde humana, por outro lado, um valor o mais próximo possível de 1 é considerado protetor contra patologias degenerativas (RUSSO, 2009). A proporção ideal varia de 1:1 a 4:1, dependendo da doença crônica prevalente em consideração (SIMOPOULOS, 2002). Também é recomendado que a faixa ideal para efeitos anti-inflamatórios é 1: 1 - 2: 1 (DIAMOND, 2009), o intervalo ideal para imunomodulação é 1: 1 - 4: 1, e a proporção de 2: 1 é proposta como imunologicamente neutra (REN et al., 2013).

Por conseguinte, é importante ressaltar que as recomendações do consumo dos ácidos graxos  $\omega$ -6:  $\omega$ -3, são diferentes entre os autores, países ou instituições (MUKHAMETOV et al., 2022) nos EUA 2:1 -3:1 (SIMOPOULOS, 2002), Japão 2:1 - 4:1 (KRIS-ETHERTON et al., 2000). De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS), a recomendação de proporção que se deve consumir  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 é de até 5:1 podendo chegar a 10:1.

Os AG das famílias  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 estão envolvidos com o funcionamento do sistema imune e respostas inflamatórias (SALEM, 1999). Vale destacar que, uma vez consumidos, os ácidos linoleico e alfa-linolênico podem ser alongados. O ácido linoleico pode ser metabolizado em outros ácidos  $\omega$ -6, abrangendo os ácidos  $\gamma$ -linolênico, dihomo- $\gamma$ -linolênico e araquidônico. O ácido alfa-linolênico é metabolizado em outros da série  $\omega$ -3, entre eles ácido EPA e DHA (SALEM, 1999). As enzimas chamadas elongases e dessaturases, mediam este processo

metabólico, pelas as quais participam na formação dos AGPI  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3, resultando em uma competição metabólica entre os dois grupos (REN et al., 2013).

Os AGPI,  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 são metabolizados por duas vias independentes, embora estas compartilhem a mesma série de enzimas (REN et al., 2013). Isso ocasiona uma competição entre as duas famílias pelo metabolismo, com o excesso de uma ocasiona uma diminuição significativa na conversão da outra (REN et al., 2013). Está bem estabelecido que o ácido linoleico ( $\omega$ -6) tem ação pró-inflamatória e trombogênica, quando presente em excesso no organismo, efeito este comprovado por uma produção elevada de mediadores inflamatórios, como interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) e Interleucina 6 (IL-6). O ácido  $\alpha$ -linolênico ( $\omega$ -3) age como anti-inflamatório e antitrombótico (REN et al., 2013).

A Figura 3 apresenta um resumo das diferentes ações bioquímicas entre estes dois ácidos graxos e do ácido oleico  $\omega$ -3 (C18:1) (REN et al., 2013). O ácido graxo linoleico ( $\omega$ -6) é metabolicamente convertido em ácido araquidônico (C20:4 $\omega$ -6) e este, por sua vez, promove o aumento na expressão das enzimas ciclooxigenases COX1 COX2, se transformando no metabólico denominado ácido eicosadienoico (20:2 $\omega$ -6) (REN et al., 2013). Altamente oxidativo e pró-inflamatório, o ácidoeicosanoico ativa citocinas, quimiocinas, fator de transição nuclear (NF- $\kappa$ B) e moléculas de adesão, promovendo a inflamação de baixo grau, estresse oxidativo (REN et al., 2013).

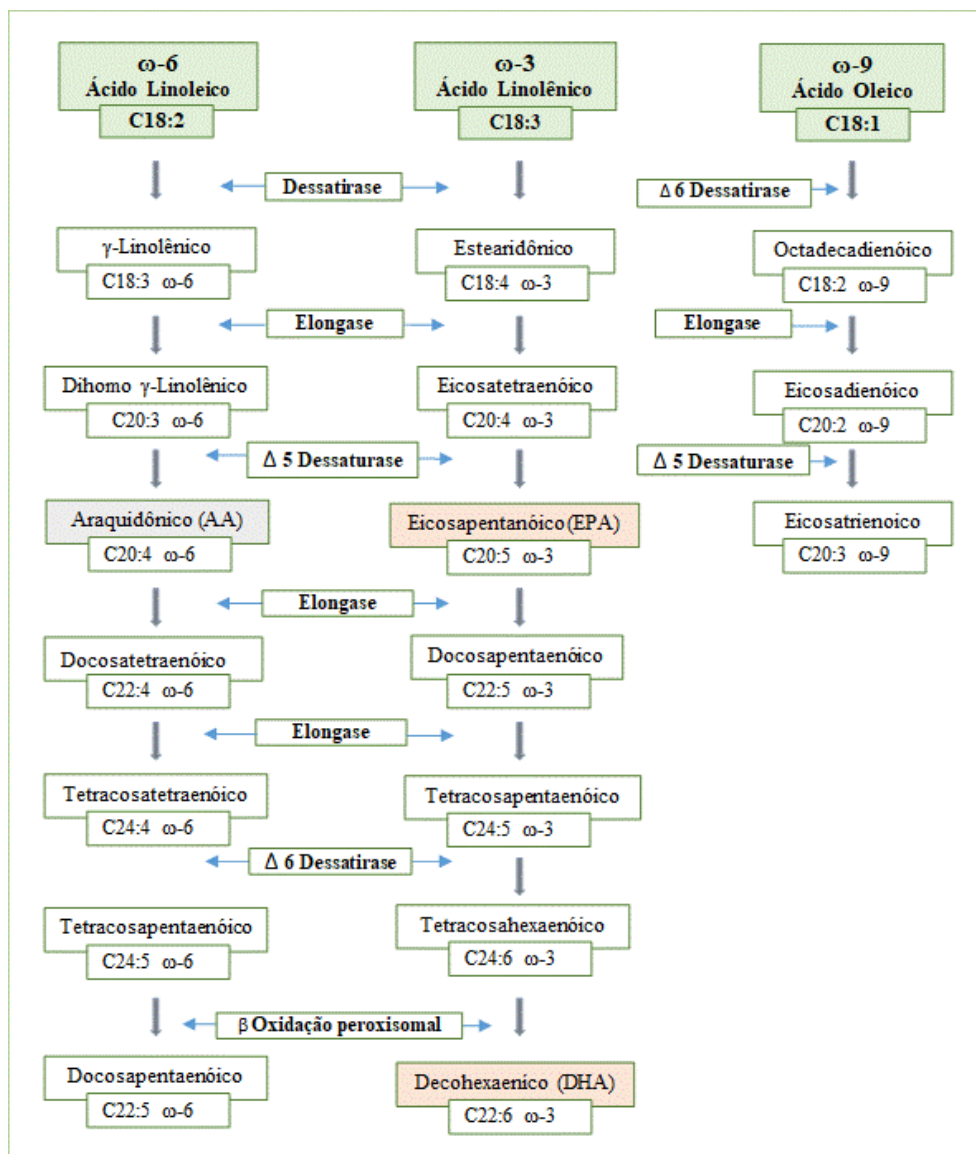
O ácido  $\alpha$ -linolênico ( $\omega$ -3), por sua vez, é metabolizado em EPA e em ácido DHA, após uma reação enzimática endógena (HUSTED; BOUZINOVA, 2016). O EPA e o DHA possuem habilidades antioxidantes, agindo como anti-inflamatórios e antitrombóticos. Não são, portanto, precursores de metabólitos oxidativos. O EPA apresenta ação anti-inflamatória, por meio da produção das prostaglandinas E3 (HUSTED; BOUZINOVA, 2016). Os  $\omega$ -3 EPA e DHA produzem mediadores lipídicos, como as resolvinas, protectinas e maresinas, que são neuroprotetores. O ácido graxo  $\alpha$ -linolênico ( $\omega$ -3) age como inibidor da ação da enzima COX2 e das lipogenases, com efetiva ação anti-inflamatória (DINICOLANTONIO; O'KEEFE, 2018).

Por outra parte, o ácido oleico ( $\omega$ -9) (C18:1), consiste em um ácido graxo monoinsaturado (AGMI), não se configura como um AGE, no entanto, apresenta vantagens metabólicas em relação à peroxidação lipídica e à resposta imune (REN et al., 2013). A peroxidação lipídica é considerada um mecanismo importante envolvido na patogênese da inflamação. Os AGPI são atacados preferencialmente por radicais livres e oxidados a peróxidos lipídicos por causa de suas múltiplas ligações duplas. Em contraste, os AGMI são menos propensos à peroxidação pois contêm apenas uma ligação dupla (REN et al., 2013).

Assim, o ácido oleico atua de forma segura no estresse oxidativo e ainda auxilia a reduzir os danos causados pelos peróxidos e radicais livres (REN et al., 2013). Além disso, a ácido oleico tem um efeito mais neutro nas respostas imunológicas e inflamatórias. Por um lado, a ácido oleico não produz eicosanóides ativos e seus derivados não promovem inflamação, enquanto, por outro lado, pode realmente compensar os efeitos pró-inflamatórios e induzir poucos ou nenhum efeito imunomodulador (REN et al., 2013). Alguns

estudos *in vitro* mostraram que não tem impacto na proliferação de linfócitos ou na atividade das células *natural killer* (NK) e um efeito tóxico limitado nos linfócitos humanos. Nesse sentido, a imuno-neutralidade do ácido oleico é preferido em emulsões lipídicas parenterais (REN et al., 2013).

Figura 3. Vias metabólicas dos AGPI  $\omega$ -6,  $\omega$ -3 e AGMI  $\omega$ -9.



Fonte: Modificado de REN et al. 2013. Nota: COX: Ciclooxygenase; LOX: Lipoxigenase; AGMI: ácido graxo monoinsaturado; AGPI: ácido graxo poliinsaturado.

Dentro dessa perspectiva, ressalta-se a atual necessidade de investigar novas fontes de óleos com vista a modelar o perfil de ácidos graxos de ELP, ou seja, otimizar a composição de AG do produto final obtido, consequentemente atender a uma adequada absorção de AGE.

Outrossim, deve-se potencializar a presença de antioxidantes nas formulações, que irão contribuir com o quadro clínico do paciente e a estabilidade da emulsão.

#### **2.2.4 Cenário do Mercado Global da Nutrição Parenteral**

A ampla aplicação da NP em distúrbios gastrointestinais está impulsionando o crescimento global desse mercado (SAM, 2020; STEVEN, 2020). Os dados do relatório global de pesquisa de Mercado de Nutrição Parenteral (STEVEN, 2020), fornecem uma perspectiva prospectiva sobre diferentes fatores que impulsionam ou restringem o crescimento da indústria e fornece uma análise abrangente do mercado, com base na cadeia industrial de Bolsas de NP, estabelecendo um panorama do desenvolvimento industrial e das características do mercado (SAM, 2020). A receita do mercado de Bolsa de Nutrição Parenteral foi de 1,62 bilhões de dólares em 2017, e em relatório recente, há uma previsão de alcance de 4,39 bilhões de dólares em 2024, com um Taxa Composta Anual de Crescimento (CAGR) de 15,8% durante 2018-2024 (INDUSTRY RESEARCH, 2020; SAM, 2020; STEVEN, 2020).

De acordo com o relatório, o referido mercado pode ser dividido com base nos tipos de produtos, principais aplicações e regiões importantes. Importante destacar que as principais razões para o alto crescimento esperado do mercado de nutrição parenteral são o aumento global na incidência de doenças que requerem NP, como distúrbios gastrointestinais, desnutrição, câncer, o aumento das doenças crônicas (INDUSTRY RESEARCH, 2020; STEVEN, 2020). O aumento da população idosa é outro fator impulsionador para o crescimento do mercado, pois este grupo é mais propenso a doenças crônicas e requer mais suporte de NP em comparação com a população jovem (CHOI, 2017; INDUSTRY RESEARCH, 2020; STEVEN, 2020).

O mercado global de NP é dividido por tipo de nutrientes, nesse sentido é estratificado em: carboidratos, solução de aminoácido de dose única, emulsão lipídica parenteral, vitaminas e minerais e oligoelementos (SAM, 2020; STEVEN, 2020). O segmento de carboidratos dominou o mercado global de nutrição parenteral, representando a maior parcela da receita global. Vale destacar que emulsões lipídicas e soluções de aminoácidos de dose única foram os segmentos de crescimento mais rápido nos últimos anos (SAM, 2020; STEVEN, 2020).

Com base no segmento de usuário final, o mercado global de nutrição parenteral é segmentado em hospitais, clínicas, domiciliar e outros. O segmento hospitalar respondeu por uma participação máxima do segmento de usuários finais (INDUSTRY RESEARCH, 2020; SAM, 2020).

Quanto à distribuição geográfica, o mercado global de nutrição parenteral pode ser dividido em cinco regiões: América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, América Latina, Oriente Médio e África (INDUSTRY RESEARCH, 2020; SAM, 2020). A América do Norte configura-se como a região dominante detentora de tecnologia, quanto à produção de NP, e estima-se que a referida região se mantenha em posição de liderança, isso deve-se à presença de instalações médicas tecnologicamente avançadas, ao aumento nas despesas de saúde e a elevação da

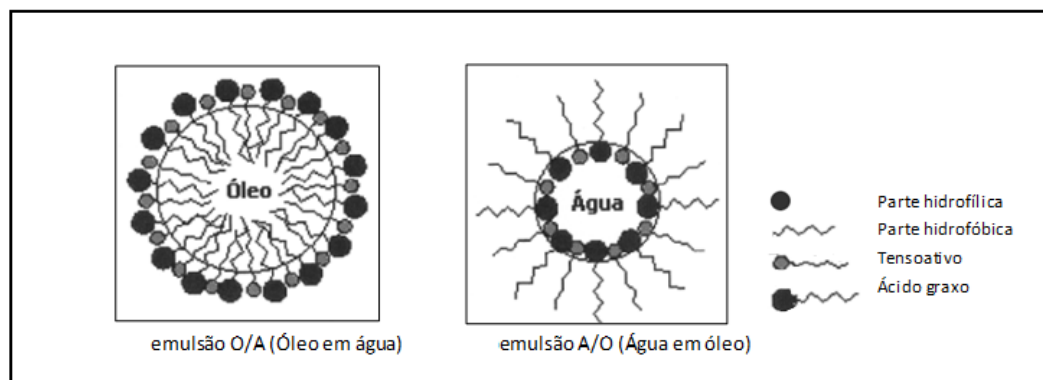
população idosa (INDUSTRY RESEARCH, 2020; SAM, 2020). A Europa encontra-se em segunda posição de mercado seguido da Ásia-Pacífico. Estima-se que o crescimento desta última se deve a iniciativas governamentais favoráveis para o desenvolvimento de infraestrutura em saúde e maiores investimentos corporativos no setor de saúde em países como Índia e a China, culminando em um mercado crescente (INDUSTRY RESEARCH, 2020; SAM, 2020). Entretanto, no período da previsão de mercado, a estimativa para o Oriente Médio, África e América Latina, é de um crescimento moderado no referido mercado (INDUSTRY RESEARCH, 2020; SAM, 2020). Ressaltar que apesar do considerável crescimento desse mercado, na América Latina o Brasil configura-se como um grande potencial a ser trabalhado, no entanto, existe uma limitação quanto a aspectos tecnológicos (CUNHA et al., 2015).

Alguns dos principais participantes do mercado de nutrição parenteral presentes no relatório global incluem Baxter International, Inc., B. Braun Melsungen AG, Allergan Plc, Grifols, SA, Hospira, Otsuka Pharmaceutical Factory Inc., Fresenius Kabi AG, Sichuan Kelun Pharmaceutical Co., Ltd., Vifor Pharma e Aculife Healthcare (INDUSTRY RESEARCH, 2020; SAM, 2020). De acordo com Choi (2017) em termos percentuais de participação no mercado global, pode-se citar a Baxter com 23%, cerca de 17% da B. Braun, 13% da Fresenius Kabi e recentemente a Hospira, que foi fundida com a Pfizer, apareceu na ordem de 6%. Nos últimos anos, é crescente os investimentos tecnológicos para obter um produto cada vez mais estável e seguro do ponto de vista termodinâmico.

### 2.3 Emulsões lipídicas e aspectos nanotecnológicos

As emulsões são caracterizadas como um sistema isotrópico estável de duas fases líquidas imiscíveis termodinamicamente ou cineticamente (CRUCHO; BARROS, 2017; VERMA et al., 2017). Uma fase oleosa é homogeneamente dispersa (em forma de gotas esféricas) em uma fase aquosa denominada de (contínua/ dispersante/ externa) por meio de um agente emulsificante, surfactantes ou co-surfactantes, que atuam na redução da tensão interfacial (CRUCHO; BARROS, 2017; VERMA et al., 2017), como pode ser observado na Figura 4.

Figura 4. Estrutura do sistema de emulsão óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O).



Fonte: Adaptado de Oliveira et al. 2004 e Coelho (2014).

As principais diferenças entre as emulsões convencionais, microemulsões e as nanoemulsões estão no tamanho e forma das partículas dispersas em fase contínua. De acordo com Karandikar et al., (2017) emulsões são consideradas nanoemulsões quando a gotícula apresenta o diâmetro de 100 nm a 1000nm. No entanto, há uma importante variação na terminologia da definição de uma emulsão com base no diâmetro da gotícula, como pode ser observado na Tabela 1. Pesquisadores tem discutido a respeito desse aspecto. Os autores Espitia et al., (2019) sinalizaram a referida variação. Importante destacar que essa descrição, varia inclusive em publicações com tempos distintos, entre os mesmos pesquisadores, como pode-se citar Anton e Vandamme (2009) que dimensionaram nanoemulsões em gotículas compreendidas de 20 a 300 nm e os mesmos autores em uma publicação mais recente descrevem as dimensões de nanoemulsões em tamanhos inferiores ~ 300 nm (ANTON; VANDAMME, 2011). Em uma recente revisão, os autores Czerniel et al., (2023) reforçam a ausência de padronização das terminologias das nanoemulsões.

*Tabela 1. Caracterização do diâmetro de emulsões convencionais, nanoemulsões e microemulsões.*

| SISTEMA              | DIÂMETRO DA GOTÍCULA | REFERÊNCIAS                                                                              |
|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Emulsão convencional | 100 nm - 100 µm      | (MCCLEMENTS; RAO, 2011)                                                                  |
| Nanoemulsão          | <500 nm              | (ABOOFAZELI, 2010; SINGH et al., 2017; ANAND et al., 2020)                               |
| Nanoemulsão          | < ~300nm             | (ANTON; VANDAMME, 2011)                                                                  |
| Nanoemulsão          | 20 - 300 nm          | (ANTON; VANDAMME, 2009)                                                                  |
| Nanoemulsão          | 50 - 200 nm          | (NAKAJIMA, 1996)                                                                         |
| Nanoemulsão          | 20 - 200nm           | (EL-AASSER; SUDOL, 2004; SOLANS et al., 2005; MASON et al., 2006; MCCLEMENTS; RAO, 2011) |
| Nanoemulsão          | 200nm                | (MCCLEMENTS, 2012)                                                                       |
| Microemulsão         | 2 - 100 nm           | (MCCLEMENTS; RAO, 2011)                                                                  |

*Fonte: autoria própria.*

De acordo com os pesquisadores Samavati et al. (2011), a estabilidade cinética da emulsão é maior e melhor, consequentemente potencializada, quanto menor for o tamanho das esferas dispersas e maiores a densidade e a viscosidade da fase contínua (fase aquosa). Nesse sentido, pode-se afirmar que as nanoemulsões são mais estáveis cineticamente que as emulsões convencionais (gotas maiores), com exceção para algumas microemulsões que podem atingir estabilidade termodinâmica (ESPITIA et al., 2019). Entre as principais vantagens, tem-se a alta estabilidade cinética, consequentemente, obtenção de um produto mais seguro, aumento da absorção por meio da melhora a biodisponibilidade de compostos ativos e aumenta a permeabilidade de substâncias com baixa solubilidade quando comparadas aos sistemas de emulsões convencionais (GHOSH et al., 2013).

A nanotecnologia é uma ciência voltada à produção de sistemas com dimensão nanométrica. Nas últimas décadas, está cada vez mais eminente o uso da nanotecnologia para produção de materiais nanoestruturados, tais como nanoformulações e/ou nanomateriais. Estruturas nessa escala apresentam propriedades funcionais únicas não encontradas na escala macro (GHOSH et al., 2013). Tais partículas apresentam aplicações importantes, os quais destacam-se as nanoemulsões (SCHAFFAZICK et al., 2003).

Apesar destas variabilidades terminológicas e das tecnologias de produção, as emulsões são caracterizadas como complexo, pois para realização de uma administração segura pela via intravenosa necessita ser formulada de modo a garantir um tamanho de partícula médio bem reduzido, inferior a 500nm, em virtude ao risco de embolia devido ao uso de partículas maiores (PHARMACOPEA, 2011). Além disso, as emulsões também devem exibir potencial hidrogeniônico (pH) fisiologicamente compatível (cerca de 7), isotonicidade, baixa viscosidade e elevado potencial zeta (em módulo), para evitar a ocorrência de fenômenos de instabilidade (KELMANN, 2006; CRUCHO, BARROS, 2017). Nesse sentido, o glicerol possui uma função importante no auxílio do ajuste do pH das formulações elaboradas, mantendo-o fisiológico, bem como exerce uma influência na tonicidade (ARIZMENDI et al., 2002).

Quanto ao pH, este exerce uma influência na estabilidade físico-química das emulsões. Na elaboração destas, o pH é ajustado com uma pequena quantidade de hidróxido de sódio (NaOH) (FLOYD, 1999). Inicialmente, essa faixa de pH possibilita a ionização dos grupos fosfato na superfície do filme de lecitina, proporcionando uma carga superficial ideal para os glóbulos da emulsão. Valores de pH inferiores a 5, deve ser evitado, pois a repulsa eletrostática entre os glóbulos de óleo emulsionado diminui, ocasionando um aumento do tamanho do glóbulo e coalescência (FLOYD, 1999). A faixa do valor do pH aceitável para emulsão lipídica intravenosa, é entre pH 6 - 9 (ANEZ-BUSTILLOS et al., 2016). Um benefício importante é a minimização da hidrólise da lecitina.

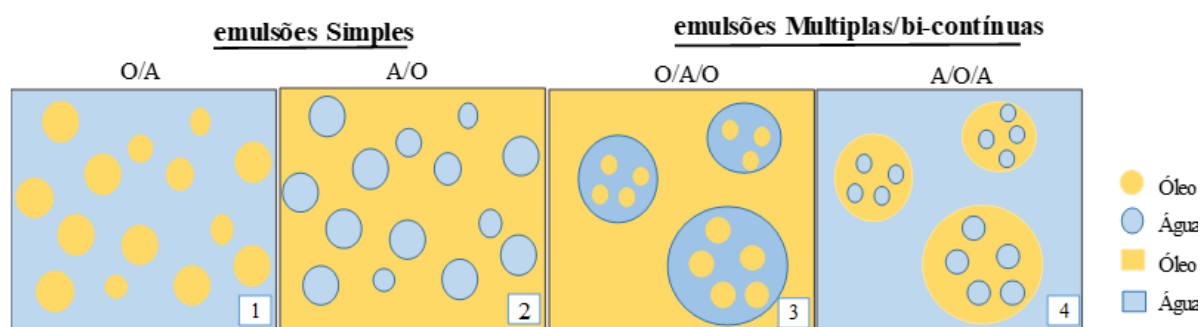
Outrossim, um componente fundamental na formação da emulsão é o tensoativo, este atua na estabilização do sistema. Desse modo, a fosfatidilcolina é um tensoativo natural que se difunde na interface óleo-água. Funcionalmente tem como característica ser emoliente, emulsificante e solubilizante (SUYAL; GANESH, 2017). Os mecanismos de atuação dos fosfolipídios consistem em auxiliar na formação de barreira mecânica que impede estericamente a aproximação entre as micelas, frente à formação na interface óleo/água de um "filme protetor" em cada gotícula lipídica (ANTUNES, 2004; GUEDES, 2010). Além disso, atua na separação entre as micelas, que são mantidas em virtude da repulsão das cargas negativas dos fosfolipídios, que apresentam grupos fosfato ionizados, formando desse modo, uma barreira eletrostática ao redor de cada gotícula (GUEDES, 2010).

Dependendo da composição, existem dois grupos principais de emulsão, que são classificados de acordo com a morfologia: emulsões simples e emulsões múltiplas (BRUXEL et al., 2012). Seus tipos são definidos conforme a distribuição relativa das diferentes fases que

compõem o sistema. Sistemas formados por gotas de óleo, dispersas em uma fase aquosa, são chamados de emulsões simples óleo/água (O/A) (BRUXEL et al., 2012), atualmente estas possuem um maior potencial para aplicação em produtos comerciais (MCCLEMENTS; RAO, 2011). Os sistemas formados por gotas de água dispersas em uma fase óleo são denominadas emulsões simples água/óleo (A/O), estas são menos frequentes (BRUXEL et al., 2012).

Emulsões múltiplas, também denominadas de bi-contínuas, possuem estrutura mais complexa quando comparadas as emulsões simples. Os tipos mais comuns são água/óleo/água (A/O/A) e óleo/ água/óleo (O/A/O) (BOUYER et al., 2012). As emulsões A/O/A são compostas de gotas de água dispersas em gotas de óleo, sendo que esta última dispersa, ainda, em outra fase aquosa, chamada de fase aquosa externa (BOUYER et al., 2012), enquanto que as emulsões O/A/O são configuradas como o oposto ao mencionado, são compostas de gotas de óleo dispersas em gotas de água, sendo que esta última dispersa, ainda, em outra fase oleosa, chamada de fase oleosa externa (BOUYER et al., 2012). Como pode ser observado na esquematização presente na Figura 5, nas emulsões bi-contínuas as gotas de óleo são dispersas na fase aquosa contínua, as gotículas de água são dispersas na fase oleosa contínua e os microdomínios de óleo e água são interdispersos no sistema, respectivamente (MISHRA et al., 2014).

Figura 5. Representação esquemática dos tipos de emulsões



Fonte: Adaptado de Pereira e Garcia-Rojas, 2015.

As emulsões possuem ampla aplicabilidade, pois podem ser usadas como carreadores de compostos bioativos lipofílicos, nutrientes etc (GHOSH et al., 2013).

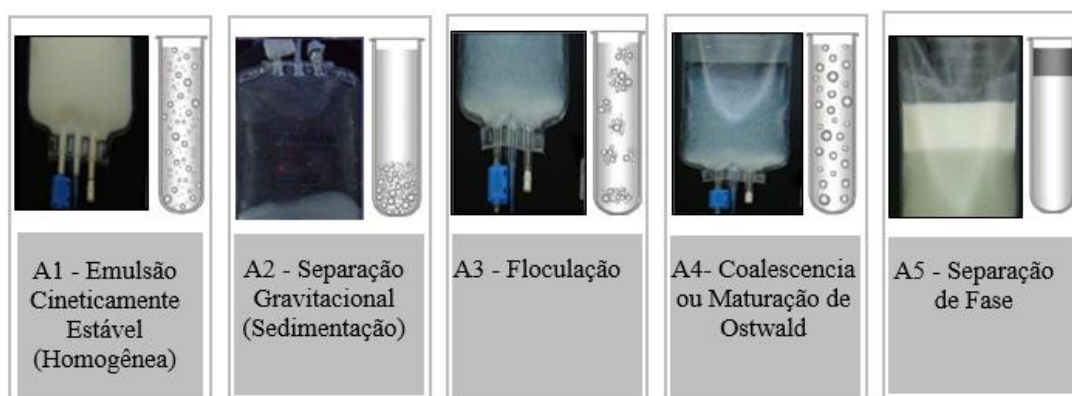
### 2.3.1 Mecanismo de desestabilização das emulsões

Como mencionado anteriormente, as emulsões consistem em um sistema, e de acordo com a lei da termodinâmica, os sistemas tendem a reestabelecerem seus estados iniciais de energia mínima. Nesse sentido, no caso de emulsões, existe uma tendência natural de diminuição da área de contato interfacial, com conseqüente separação das fases. Esse comportamento é ocasionado pela energia livre positiva presente na interface entre a fase oleosa e a fase aquosa (MCCLEMENTESS, 2005). A variação da energia livre determina se uma

emulsão será estável termodinamicamente, mas não fornece indicações sobre a velocidade em que suas propriedades mudam com o tempo ou ainda o mecanismo físico responsável por tais propriedades (estabilidade cinética) (MCCLEMENTESS, 2005). Nesse sentido, os principais fenômenos que afetam a estabilidade das emulsões são: sedimentação, cremação, agregação/floculação, coalescência e maturação/crescimento de Ostwald (SANTOS, 2011; BOUYER et al., 2012).

A cremação e a sedimentação consistem em uma separação gravitacional, ou seja, na atuação da gravidade no sistema de emulsão. Esse fenômeno é caracterizado pela diferença de densidade das gotículas e da fase contínua na qual estão dispersas (MCCLEMENTS; RAO, 2011; SANTOS, 2015; SILVA, 2018). Desse modo, quando em repouso há uma tendência de formação de sedimentos ou creme, pois a força gravitacional atua na fase dispersa e na diferença de densidade entre as fases do sistema (MCCLEMENTS; RAO, 2011; SANTOS, 2015; SILVA, 2018). Com base nesse processo, quando a densidade das gotículas esféricas (fase dispersa) for superior à da fase externa (contínua) haverá a tendência deslocamento das gotículas para baixo, em outro termo, de sedimentar à emulsão, como pode ser observado na Figura 6A2. No entanto, se a densidade das esferas for inferior haverá a tendência de agrupação na parte superior da emulsão, caracterizando assim a cremação (MCCLEMENTS; RAO, 2011; SANTOS, 2015; SILVA, 2018).

*Figura 6. Alterações mais frequentes nas emulsões lipídica parenterais.*



*Fonte: Adaptado de Brassica (2010) e McClements e Rao (2011).*

Vale ressaltar, que a densidade da maioria dos óleos comestíveis é menor que a da água, e consequentemente a ocorrência de cremação é maior que de sedimentação (MCCLEMENTS, 2005; MCCLEMENTS; RAO, 2011). O fenômeno de cremação é reversível, por meio de agitação o sistema se restabelece. Uma vez que esse comportamento gera um contato durante um tempo prolongado, o que pode levar a floculação ou coalescência, e, eventualmente, formação de uma camada de óleo puro na parte superior da emulsão, ocorrendo separação de fase (MCCLEMENTS, 2005; SANTOS, 2015; SILVA, 2018). No entanto, não é recomendável o restabelecimento, pois pode ocasionar aspecto não característico e a

dosificação errônea, bem como a formação de outros fenômenos posteriormente como a floculação e a coalescência (MCCLEMENTS, 2005; SANTOS, 2015; SILVA, 2018).

Agregação também denominada de floculação consiste em um processo de desestabilização relacionado à união das gotículas esféricas da fase dispersa de modo a originar agregados, como pode ser observado na Figura 6 A3. A estrutura da gotícula esférica é mantida, porém o comportamento do agregado, mante-se como o da gotícula de origem. Esse fenômeno ocorre devido alterações na superfície dos glóbulos emulsionados (SANTOS, 2011; SILVA, 2018), e gera o aumento da viscosidade da emulsão (MCCLEMENTSS, 2005). Quando o teor de tensoativo é insuficiente, as emulsões formadas tendem a desestabilização, com isso as emulsões agregam-se, nesse momento ainda há uma união interfacial, ou seja, ocorreu uma floculação. Por seguinte, a esse fenômeno, pode ocorrer o processo de coalescência (SILVA, 2018). Nesse curto intervalo de tempo, dois fenômenos podem ocorrer, a agregação também denominada de floculação e a coalescência (SILVA, 2018). No processo de coalescência, ocorre uma ruptura do filme interfacial, diferentemente da agregação (floculação). A floculação é um processo reversível por meio de agitação do meio, no entanto, a emulsão assim formada, possui uma estrutura com estabilidade precária (SILVA, 2018).

Como citado, na coalescência, a ruptura interfacial configura esse fenômeno, que é ocasionado pela redução da tensão interfacial na superfície de separação de fases, com isso ocorre a fusão entre duas ou mais gotículas, formando gotículas maiores, com consequente diminuição da área de contato entre a fase contínua e a fase dispersa, gerando consequentemente partículas mais espessas (MCCLEMENTSS, 2005; SILVA, 2018). Esse fenômeno configura-se como irreversível sendo a agitação insuficiente para reestabelecer o sistema (MCCLEMENTSS, 2005; SILVA, 2018). Uma vez que as gotículas se unem umas com as outras formando agregados maiores, que podem se manter dispersos na fase aquosa, decantar (sedimentar), cremar, flotar ou separar a fase (MCCLEMENTSS, 2005; SILVA, 2018). Esse processo de desestabilização pode ser evitado por meio da potencialização da resistência da capa interfacial, tornando-a mais rígida por meio da aplicação de tensoativos orientados para a interfase (WOOSTER et al., 2008). Esse mecanismo só ocorre quando as gotas estão próximas e a interface que as separa é rompida (MCCLEMENTSS, 2005). Comumente, a ocorrência da coalescência é determinada pelo mecanismo físico responsável pelo contato entre as gotículas e a força de curto alcance, como por exemplo, o movimento browniano (MCCLEMENTSS, 2005).

A Maturação de Ostwald, também denominado de Crescimento Ostwald ou de difusão molécula, é um processo irreversível que depende da solubilidade dos constituintes da fase dispersa em relação aos da fase contínua (WOOSTER et al., 2008; MCCLEMENTS, 2011; SANTOS, 2015). Neste, ocorre difusão das gotículas esféricas da fase dispersa para a fase contínua, sem que haja contato entre as gotas. Neste caso, as gotas aumentam de tamanho, pois as gotículas esféricas menores solubilizam-se nas maiores, gerando esse aumento do tamanho (WOOSTER et al., 2008; MCCLEMENTS, 2011; SANTOS, 2015). No entanto é um processo incomum em emulsões O/A preparadas com óleos apolares (baixa solubilidade),

constituídos por TCL, como, óleo de milho, de soja, de girassol e de peixe (WOOSTER et al., 2008; MCCLEMENTS, 2011; SANTOS, 2015). Esse fenômeno ocorre devido à energia livre da gotícula pequena serem maior do que a de gotículas maiores, dessa forma, durante um tempo indefinido pode reduzir todas as gotículas para uma única ocasionando a separação de fases (MCCLEMENTS; RAO, 2011; CARLI, 2017).

A combinação apropriada de tensoativo - emulsificante, surfactante e co-surfactante incorporados na elaboração da emulsão é extremamente importante no processo de estabilização das entre as fases do sistema (SANTOS, 2015). Os óleos de baixo comprimento da cadeia de carbono são selecionados para que possam formar um sistema estável com anfífilos (SANTOS, 2015). O tamanho nano da emulsão depende da concentração dos surfactantes utilizados. O processo de deterioração da emulsão, isto é, floculação, coalescência e sedimentação, pode ser superado pelo uso da nanoemulsão devido à sua natureza estável (SANTOS, 2015). Nesse sentido, o pequeno tamanho de suas gotículas torna-se resistente a desestabilização física. Podendo desse modo contribuir com a superação de problemas recorrentes como a floculação, coalescência e sedimentação (SANTOS, 2015).

Como anteriormente mencionado as nanoemulsões contribuem com a minimização de desestabilização dos sistemas. Ressaltar que diferentes lipídios (DRISCOLL, 2015) e aminoácidos exercem uma influência importante na estabilidade da emulsão de sistema AiO e precisam ser testados individualmente (DRISCOLL, 2015). Outros fatores que afetam a estabilidade da emulsão incluem pH, aumento da temperatura e altas concentrações de eletrólitos na mistura, sendo o estabelecimento da sequência correta dos componentes no processo, fundamental para a estabilidade (DRISCOLL, 2015).

### **2.3.2 Instabilidade das emulsões e a Oxidação lipídica**

Devido à composição complexa e ao caráter de emulsões O/A, as formulações de NP que apresentam lipídios em sua composição, pode-se mencionar a OiA (3 em 1) e as ELP, apresentam riscos de instabilidade altos e potencialmente prejudiciais (STEGE; MÜHLEBACH, 2000). Outrossim, o processo de desenvolvimento requer extremo cuidado e conhecimento em relação à estabilidade físico-química, com o intuito de garantir a esterilidade e eliminar a possibilidade de presença de precipitados (STEGE; MÜHLEBACH, 2000; GUIDETTI et al., 2008; FORCHIELLI et al., 2014).

A peroxidação lipídica (PL) ou oxidação lipídica é o termo designado para denominar uma sequência de alterações químicas provenientes de interações entre matriz lipídica e o oxigênio (STEGE; MÜHLEBACH, 2000). Esta consiste em uma reação de instabilidade química com produtos de reação potencialmente prejudiciais, formação de radicais, que ocorre em misturas de NP contendo lipídios, nestas os lipídios podem ser peroxidados por diferentes rotas, como pela exposição à luz (fotooxidação), ação do oxigênio e várias interações químicas (STEGE; MÜHLEBACH, 2000). A PL deve ser avaliada ao testar a estabilidade dos constituintes das NP durante o armazenamento ou a adição de oligoelementos (STEGE; MÜHLEBACH,

2000). Condições apropriadas de armazenamento (proteção contra a luz) e a mistura de oligoelementos (ação catalítica) imediatamente antes da administração reduz consideravelmente a extensão da PL (GUIDETTI et al., 2008).

Nesse sentido, a PL constitui a principal causa de deterioração de corpos (lipídicos e matérias graxas) principal constituinte das emulsões lipídicas (SILVA, 1999). Afastados do seu contexto de proteção natural, os corpos graxos sofrem, no decurso de processos de transformação, armazenamento e exposição à ultravioleta e luz visível, alterações do tipo oxidativo que tem, como principal consequência, a modificação de sua composição química (SILVA, 1999). Os produtos primários do processo de PL, os hidroperóxidos (ESTERBAUER, 1993; GUEDES, 2010), que podem ser formados pela ação de enzimas, como a lipoxigenase e a ciclooxygenase (GUEDES, 2010) e, por oxigênio *singlet* (FRANKEL, 1985) devido à exposição à radiação UV.

Como anteriormente mencionado, existem diferentes vias para que os mecanismos de oxidação dos ácidos graxos ocorram: Reações hidrolíticas, Oxidação enzimática, Fotooxidação e Autooxidação. As reações hidrolíticas são catalisadas pelas enzimas lipase ou pela ação do calor e umidade, com formação de ácidos graxos livres (SILVA, 1999). A oxidação enzimática ocorre pela ação das enzimas lipoxigenases que atuam sobre os AGPI, catalisando a adição de oxigênio à cadeia hidrocarbonada poliinsaturada, o resultado é a formação de peróxidos e hidroperóxidos com duplas ligações conjugadas que podem envolver-se em diferentes reações degradativas (SILVA et al., 1999).

O mecanismo de fotooxidação de gorduras insaturadas é promovido essencialmente pela radiação UV em presença de sensibilizadores e envolve a participação de oxigênio *singlet* ( $^1O_2$ ) como intermediário reativo (DALLE CARBONARE; PATHAK, 1992; TYRRELL, 1994; GUEDES, 2010). Como exemplos de fotossensibilizadores endógenos podem-se citar a riboflavina (que está presente nos complexos vitamínicos acrescentados na NP), a protoporfirina e derivados, a nicotinamida e a bilirrubina (DALLE CARBONARE; PATHAK, 1992; TYRRELL, 1994; GUEDES, 2010). O processo de fotooxidação começa com a absorção de energia luminosa (fótons de luz) pelo fotossensibilizador (S) no comprimento de onda na faixa do visível e a transferem para o oxigênio *triplet* ( $^3O_2$ ), sendo este convertido em seu estado excitado *singlet* ( $^1O_2$ ) sendo de tempo de vida maior (CHORILLI et al., 2007). O fotossensibilizador no estado ( $^3S^*$ ) pode seguir duas vias diferentes, que são as do tipo I e do tipo II. No mecanismo do tipo I ocorre uma transferência de elétrons ou de prótons do substrato para o fotossensibilizador formando espécies radicalares (GUEDES, 2010). Por outro lado, no mecanismo do tipo II ocorre uma transferência de energia de fotossensibilizador no estado ( $^3S^*$ ) para o oxigênio resultando na formação de ( $^1O_2$ ) (GUEDES, 2010).

O principal mecanismo de oxidação dos óleos e gorduras é a autooxidação, que está vinculada à reação de oxigênio com ácidos graxos insaturados e configura-se em três etapas: iniciação, propagação e término (RAMALHO; JORGE, 2006). Na etapa de iniciação, ocorre à formação de radicais livres do AG em virtude da retirada de um hidrogênio do carbono alílico na molécula do ácido graxo, sendo que as condições de luz e calor é um fator favorável para

que a reação ocorra (RAMALHO; JORGE, 2006). Por seguinte, tem-se a etapa de propagação, sendo um processo em que os radicais livres que são propensos ao ataque do oxigênio atmosférico, são convertidos em outros radicais, surgindo desse modo, os primeiros produtos de oxidação que são os peróxidos e hidroperóxidos, cuja estrutura depende da natureza dos ácidos graxos envolvidos no processo (RAMALHO; JORGE, 2006). Os radicais livres gerados atuam como propagadores da reação, configurando desse modo um processo autocatalítico. E por fim atuam como propagadores da reação. O término consiste na etapa o final da reação de oxidação, em que dois radicais se combinam, com a formação de produtos estáveis (produtos secundários de oxidação) obtidos por separação e reestruturação dos peróxidos (epóxidos, compostos voláteis e não voláteis) (RAMALHO; JORGE, 2006).

O Índice de Peróxido é um método de monitoramento das alterações decorrente de oxidação de óleos e gorduras, sendo este extremamente relevante e aplicado em variadas áreas. Ressaltar que todas as amostras oxidadas apresentam um resultado positivo para o referido teste, uma vez que os peróxidos são os produtos primários de oxidação (ANTONIASSI, 2001; GUEDES, 2010).

A extensão da PL se correlaciona com o perfil de ácidos graxos; quanto maior o teor de ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), maior a probabilidade de peroxidação (DRISCOLL, 2006). Ressaltar que a peroxidação depende da disponibilidade de antioxidantes e quando contidos em concentração apropriada exercem um efeito protetor, nesse sentido, os mais comumente utilizados são as vitaminas E, C (STEGE; MÜHLEBACH, 2000; WANTEN, 2015; FERREIRA, 2019), e vitamina A (WANTEN, 2015; FERREIRA, 2019). Ressaltar que de acordo os dados do estudo desenvolvido por Bouchoud et al. (2010), constatou que emulsões lipídicas parenterais, quando elaboradas sem vitaminas e em temperatura ambiente, podem apresentar, depois de uma semana de elaboração, uma concentração expressiva de peróxidos, quando comparada com emulsões lipídicas elaboradas com presença de antioxidantes e armazenadas em refrigeração.

### **2.3.3 Aspectos tecnológicos e métodos de preparação da emulsão**

A formulação de emulsão inclui ingredientes ativos, aditivos e tensoativos. A distribuição do tamanho da gotícula está diretamente relacionada ao método aplicado no processo de produção (CARLI, 2017). Para a formação das emulsões é necessária a aplicação de energia ao sistema para que o processo de emulsificação ocorra, (CARLI, 2017), nessa perspectiva, estas podem ser formadas a partir de métodos que emprega baixa ou alta demanda energética (SOLANS; SOLÉ, 2012; CARLI, 2017). Existem quatro principais métodos para obtenção de emulsões, pode-se citar a Temperatura de Inversão de Fases, Composição de Inversão de Fases, Homogeneização por alta pressão e a Microfluidização (SUTRADHAR; AMIN, 2014).

Os métodos categorizados como de baixa energia estão estritamente relacionados com as propriedades físico-químicas do sistema, uma vez que estes possuem como princípio

a modificação espontânea da curvatura de tensoativo, no caso da - Técnica da temperatura de inversão de fases (*Phases Inversion Temperature* -PIT)- (SHINODA; SAITO, 1968; TRADOS et al., 2004; SOLANS et al., 2005) e na modificação dos parâmetros do sistema, como a alteração da fração volumétrica de água ou óleo - Técnica da composição de inversão de fases (*Phase Inversion Composition* -PIC) (FERNANDEZ et al., 2004; PACHECO, 2017).

No método PIT o Equilíbrio Hidrofílico- Lipofílico (EHL) do sistema é afetado pela alteração da temperatura de emulsificação (SOLANS; SOLÉ, 2012; PACHECO et al., 2017). Nesse método a temperatura do sistema é alterada para mudar a solubilidade do agente tensoativo e consequentemente a curvatura. Geralmente são utilizados tensoativos não iônico etoxilados por serem hidrofílicos (SOLANS; SOLÉ, 2012; PACHECO et al., 2017). Quando uma emulsão A/O, estabilizada com tensoativo etoxilado em temperatura elevada é resfriada subitamente, ocorre como consequência desse processo, inversão para a emulsão O/A (Inversão de fase transicional) (SAJJADI, 2006; PACHECO et al., 2017).

No método PIC a inversão de fases é induzida pela alteração na composição durante a emulsificação em temperatura constante, esta é definida como um método de emulsificação espontânea (SUTRADHAR; AMIN, 2014). O processo de inversão é semelhante ao que ocorre no PIT, descrito anteriormente (SOLANS; SOLÉ, 2012), desse modo, o procedimento para obter emulsões por meio do método PIC consiste em acrescentar progressivamente um dos componentes (água ou óleo) em uma mistura dos outros dois componentes (óleo- tensoativo ou água - tensoativo). Uma mudança na proporção de óleo ou de água microemulsionado pode mudar a solubilidade do tensoativo e sua curva (OSTERTAG et al., 2012; SUTRADHAR; AMIN, 2014). Nesse sentido, uma pequena mudança na proporção de água ou óleo dentro do sistema de microemulsão estabelecido mudará o padrão de hidratação do surfactante e sua afinidade pela fase aquosa. Como resultado, as instabilidades são criadas no sistema de microemulsão que resulta em sua quebra em nanoemulsão (OSTERTAG et al., 2012; SUTRADHAR; AMIN, 2014).

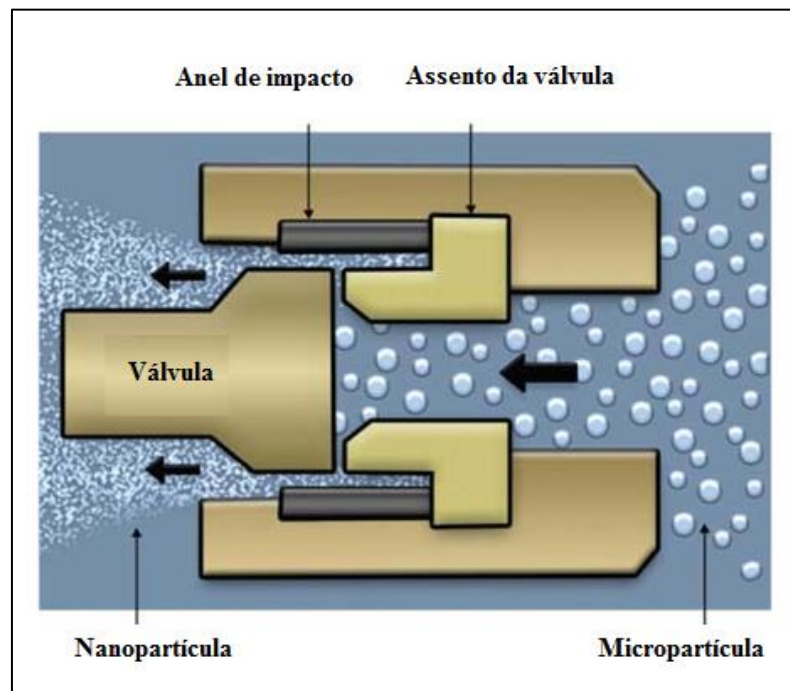
Os métodos classificados de alta energia baseiam-se na utilização de dispositivos ou equipamentos mecânicos, capazes de fornecer energia suficiente para reduzir a tensão interfacial entre o óleo e água, possibilitando assim a geração de gotículas de óleo submicrônicas ou nanométricas (OSTERTAG et al., 2012; SUTRADHAR; AMIN, 2014). Do ponto de vista de produção industrial, os métodos que empregam alta energia no processo de elaboração, são considerados escalonável, quando comparados aos métodos que utilizam baixa energia, (CARLI, 2017; PACHECO, 2017). No entanto, alguns parâmetros tornam alguns métodos mais vantajosos que outros. Atualmente, os equipamentos disponíveis, os quais são utilizados para estes processos, destacam-se os microfluidizadores e os homogeneizadores de alta pressão. (SANTOS, 2015).

Os homogenizadores de alta pressão e microfluidizadores destacam-se por ser um método que possibilita um escalonamento (*scale-up*), muito adequado para produção industrial, uma vez que proporciona melhor escalabilidade, facilidade de operação e reprodutibilidade (SEEKKUARACHCHI et al., 2006; SILVA et al., 2015; PACHECO, 2017). Estudos

demonstram que emulsões produzidas por métodos que envolvem alta energia de emulsificação tendem a ser mais estáveis que as produzidas por métodos que envolvem baixa energia de emulsificação, pois apresentam gotículas e índice de polidispersão menores, evitando assim, fenômenos de desestabilização, como Amadurecimento de Ostwald (TADROS et al., 2004; SEEKKUARACHCHI et al., 2006; DIAS et al., 2014; PACHECO, 2017).

O mecanismo de funcionamento dos homogenizadores a alta pressão é fundamentada na aplicam forças internas de cisalhamento sobre as gotículas existentes (pré-emulsão /emulsão grosseira) reduzindo seu tamanho (MCCLEMESNTS; RAO, 2011; CARLI, 2017). Como pode ser observado na Figura 7 esquemática, nota-se que as gotas são quebradas em tamanho menores quando passam pela válvula do homogenizador. O tamanho reduzido das gotículas é estabelecido pela pressão exercida, bem como pelo número de vezes que este processo ocorre durante a etapa de homogeneização (MCCLEMESNTS; RAO, 2011; CARLI, 2017).

*Figura 7. Esquematização do mecanismo de elaboração de emulsão aplicando homogeneizador de alta pressão.*



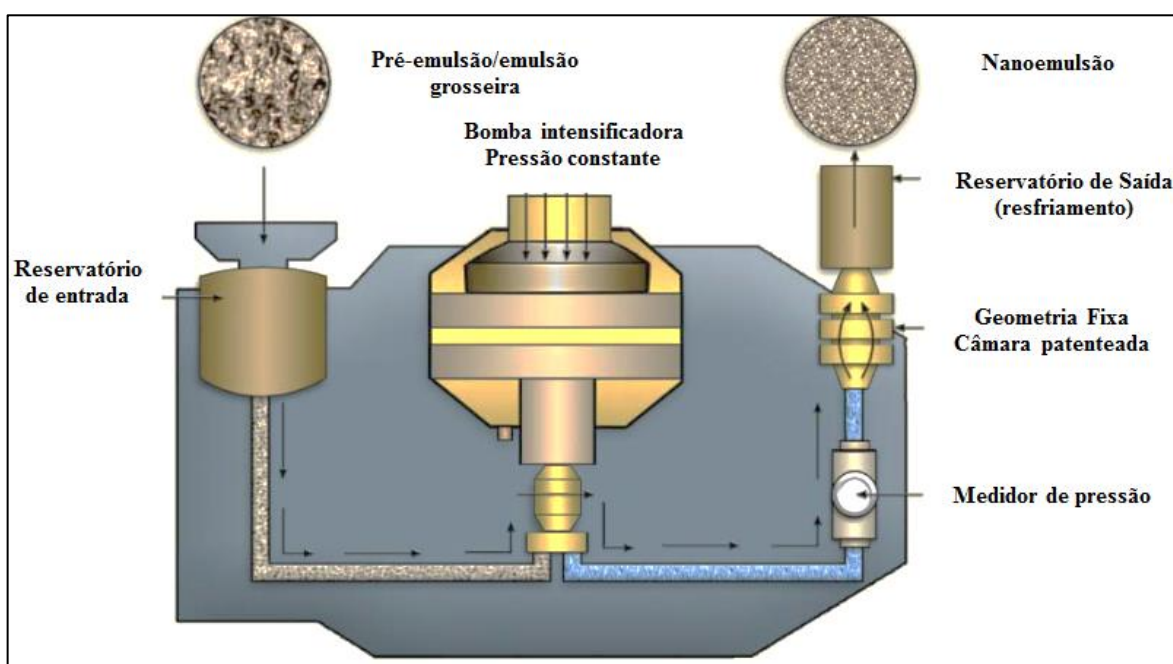
*Fonte: Adaptado de Mcclementes e Rao (2011)*

A microfluidização é um método de emulsificação de alta energia semelhante à homogeneização de alta pressão, e é frequentemente comparada a este método.

Os microfluidizadores, possuem como principal componente a câmara de interação com geometria fixa, que consiste em uma tecnologia de fabricação patenteada e um dispositivo denominado homogeneizador é utilizado (SUTRADHAR; AMIN, 2014). Há uma

bomba de deslocamento de alta pressão neste dispositivo, que faz com que os materiais passem por uma câmara contendo muitos microcanais (SUTRADHAR; AMIN, 2014). Os materiais se movem para uma área de impacto que flui por meio dos microcanais e se convertem em partículas muito finas (SUTRADHAR; AMIN, 2014). Nesse processo, uma emulsão grosseira (pré-emulsão), é depositada no microfluidizador e neste local ocorre colisão desses fluxos, Figura 8, bem como forças de cisalhamento é gerada, levando à desestabilização das gotas e transformando-as em gotículas menores (MCCLEMENTS; RAO, 2011).

Figura 8 . Esquematização do mecanismo de elaboração de emulsão aplicando microfluidizador.



Fonte: Adaptado de McClements e Rao (2011)

Nos microfluidizadores também podem ser introduzidas correntes contendo os componentes em separado das emulsões, e a própria colisão entre fluxos e as intensas forças de cisalhamento geradas na câmara de interação podem levar à produção das emulsões (MCCLEMENTES, 2005), que são forçadas a escoar por pequenos orifícios, formando correntes que são direcionadas para uma câmara, este processo é continuado repetidamente até que o tamanho de partícula desejado seja obtido. Por fim a emulsão é filtrada para remover as partículas maiores (SUTRADHAR; AMIN, 2014). Como já mencionado, do ponto de vista industrial os processos que aplicam alta energia são mais viáveis economicamente, uma vez que possuem uma escalabilidade.

Um ponto de grande destaque para este método é que a emulsão é introduzida em um sistema que passa por uma câmara de geometria constante, onde existe taxas de

cisalhamento e forças de impacto constantes e altas (CZERNIEL et al., 2023). Toda a emulsão passa pelo mesmo tratamento para resultados consistentes e confiáveis (CZERNIEL et al., 2023).

Uma das principais vantagens da microfluidização sobre a homogeneização de alta pressão é que ela é menos propensa a superaquecimento e entupimento do produto durante o processo porque opera a uma taxa de cisalhamento constante (ESSON; MECOZZI, 2020; HAIDAR et al., 2017). Baixa perda de calor significa menores custos de produção e maior eficiência do processo. Além disso, este método fornece melhor repetibilidade devido à sua geometria constante (ESSON; MECOZZI, 2020; HAIDAR et al., 2017).

#### **2.3.4 Avaliação e característica físico-química e controle de qualidade das emulsões**

À medida que as emulsões se tornam instáveis algumas propriedades podem sofrer variações em função da temperatura ou outros elementos termodinâmicos (DAMASCENO et al., 2011). Nessa lógica, a avaliação da estabilidade destes parâmetros tem extrema relevância na elaboração de formulações estáveis e dispersas (DAMASCENO et al., 2011). São diferentes os parâmetros de caracterização das emulsões, estas podem ser realizadas por meio de variadas técnicas, onde obtém-se diversas informações, como o tamanho da partícula, isotropia do sistema ou sua estrutura interna (DAMASCENO et al., 2011). Adicionalmente, podem ser realizados estudos que caracterizem densidade, comportamento reológico, índice de refração e potencial zeta (DAMASCENO et al., 2011).

A estabilidade do sistema coloidal pode ser analisada com base no parâmetro de Potencial Zeta (PZ), que reflete a composição da interface das emulsões, potencial de superfície das partículas, o qual é influenciado pelas mudanças na interface com o meio dispersante, em razão da dissociação de grupos funcionais na superfície da partícula ou da adsorção de espécies iônicas presentes no meio aquoso de dispersão (SCHAFFAZICK et al., 2003). O PZ assume um papel importante na preparação ou distribuição de dispersão coloidal, bem como no monitoramento e ajuste, sendo amplamente empregado no setor industrial e acadêmico (PAREDES et al., 2016; COSTA, 2020). O PZ é a medida de carga geral que uma partícula adquire em um meio específico e fornece uma indicação da estabilidade potencial de um sistema coloidal (PAREDES et al., 2016; COSTA, 2020). O PZ em emulsões lipídicas estáveis deve estar compreendido entre - 30 mV e - 50 mV (CASTAGNARO et al., 2013). Um elevado valor de PZ em módulo (> 30 mV) é importante para a estabilidade físico-química das emulsões, uma vez que forças repulsivas tendem a evitar possíveis agregações da fase interna (FONTANA, 2012).

A distribuição da partícula, denominado Índice de Polidispersão (PDI) e o tamanho da partícula podem ser analisadas pelo fenômeno de dispersão da luz das emulsões (FORMARIZ et al., 2005; ARAUJO, 2013; COSTA, 2020). Estas podem ser avaliadas de maneira eficiente por meio da técnica de Espalhamento Dinâmico da Luz (Dynamic Light Scattering- DLS) a qual

fornece informações diretas sobre o movimento translacional das gotículas de emulsão e permite calcular (FORMARIZ et al., 2005; ARAUJO, 2013; COSTA, 2020). Desse modo, o tamanho das gotículas de relações teóricas fundamentais no movimento Browniano das gotículas em dispersão, sendo o coeficiente de difusão das gotículas no meio o principal parâmetro levado em consideração (FORMARIZ et al., 2005; ARAUJO, 2013; COSTA, 2020). De acordo com Hoo e colaboradores (2008) a velocidade das partículas é inversamente proporcional ao tamanho das partículas e é denominada coeficiente de difusão. Os coeficientes de difusão das partículas são determinados primeiro e os diâmetros médios das partículas são posteriormente calculados com base no referido coeficiente aplicando a relação de Stokes-Einstein. O PDI fornece informações sobre a homogeneidade da distribuição dos tamanhos das gotículas (ARAUJO, 2013; COSTA, 2020). Quanto à técnica do índice de refração corresponde a uma relação entre a velocidade da luz no vácuo pela velocidade da luz no meio, no caso a emulsão (ARAUJO, 2013).

### **2.3.5 Potenciais óleos para aplicação no processo de desenvolvimento de emulsões lipídicas para aplicação na nutrição parenteral**

Como mencionado no tópico 2.2.2, existem quatro tipos de óleos aplicados no desenvolvimento de EL que estão em uso na prática clínica. Tendo em vista este cenário, existem potenciais fontes de óleos para serem explorados e aplicados no processo de desenvolvimentos de novas EL para NP.

Vale destacar que o gergelim (*Sesamum indicum* L.) é uma das primeiras culturas oleaginosas de produção e consumo humano na família das *Pedaliaceae* (WEI et al., 2022). As sementes de gergelim são ricas em gordura. O óleo de gergelim, é rico em ácidos graxos insaturados (WEI et al., 2022). Os lipídios do gergelim são encontrados principalmente nas sementes e são um componente importante do gergelim. O gergelim tem o maior teor de óleo entre as principais culturas oleaginosas, até 45~57%, razão pela qual é conhecido como a “Rainha do Óleo” desde os tempos antigos (HU et al., 2007; WEI et al., 2022). O óleo de gergelim contendo 80% de ácidos graxos insaturados e uma pequena quantidade de ácidos graxos saturados (WEI et al., 2022). O óleo de gergelim, contém os principais ácidos graxos insaturados: ácido oleico (18:1) na faixa de 26,60% a 54,85%, enquanto ácido linoleico (18:2) na faixa de 0,13% a 0,89%. O conteúdo de ácidos graxos saturados é em torno de 10,58%, o que certamente é um bom suplemento para ácidos graxos essenciais (SALUNKHE, 1992).

Outro óleo com elevado potencial, é o óleo de linhaça (*Linum usitatissimum*). O óleo extraído da linhaça é rico em ômega 3, ômega 6 e ômega 9 (GOYAL et al., 2014), sendo o teor de ácido  $\alpha$ -linolênico em torno de 51 a 55% (VIJAIMOHAN et al., 2006).

O amendoim (*Arachis hypogaea* L.) é uma das sementes oleaginosas (ZHANG et al., 2022), rico em óleo (O'BRIEN, 2008; SURJ et al., 2019). Os ácidos graxos em todas as variedades foram oleico (51,32-62,43%), linoleico (18,27-27,54%), palmítico (8,35-9,69%), esteárico (2,64-3,36%), behênico (2,56-2,85%), araquídico (1,43-1,62%) e lignocérico (1,15-1,53%) (ERGUN; ZARIFIKHOSROSHAHI, 2020).

### 3 Material e Métodos

O estudo foi dividido em quatro fases, sendo duas fases experimentais. A primeira fase, consistiu no mapeamento e identificação dos óleos com potencial aplicação na NP. Na segunda fase, ocorreu a avaliação das evidências científicas mais recentes sobre a aplicação de emulsão lipídica na NP. Na terceira fase foi realizada o desenvolvimento do planejamento experimental aplicando o óleo de gergelim. A quarta fase foi caracterizada pelo desenvolvimento de emulsões com *blends* de três tipos de óleos (óleo de gergelim, linhaça e amendoim), conforme apresentado na Figura 9.

Figura 9. Fluxograma das etapas do estudo.



Fonte: Autoria própria.

A terceira fase auxiliou a quarta fase, de modo que a emulsão com o óleo de gergelim foi desenvolvida para determinar as faixas dos parâmetros experimentais do equipamento e emulsificante utilizado. Portanto, a terceira fase envolveu o desenvolvimento de um estudo piloto. A escolha do óleo de gergelim se deu em razão deste

apresentar maior volume disponível para testagem quando comparado aos outros óleos. Vale destacar que a quarta geração das emulsões lipídica é composta por misturas de óleos como o propósito de fornecer uma composição mais completa do ponto de vista de ácidos graxos. Nesse sentido, a quarta fase consistiu na mistura de três diferentes tipos de óleos com o propósito de desenvolver uma emulsão com potencial a ser anti-inflamatória. O óleo de gergelim possui um elevado teor do ácido oleico (que apresenta um comportamento neutro no organismo humano), o óleo de linhaça é rico em ácido alfa linolênico (com um comportamento anti-inflamatório no organismo humano), enquanto que o óleo amendoim possui um elevado teor de ácido oleico e linoleico (um ácido graxo essencial). Os três óleos combinados, nas proporções de 2:1:1 confere a emulsão lipídica desenvolvida um potencial a ser anti-inflamatória.

As fases experimentais caracterizadas pelo desenvolvimento e caracterização das emulsões lipídicas foram conduzidas nos laboratórios do Instituto SENAI de Inovação em Sistemas Avançados de Saúde (ISI-SAS) do SENAI CIMATEC.

### **3.1 Primeira fase do estudo**

#### **3.1.1 Processo de identificação e seleção dos óleos aplicados na elaboração da ELP**

Foi realizado um mapeamento de potenciais óleos, com base no perfil de ácidos graxos por meio de uma prospecção tecnológica. Por meio desses aspectos foi realizada a seleção e aquisição do produto base para elaboração da emulsão.

Para condução do mapeamento, aplicou-se o processo descrito a seguir:

O foco da pesquisa foi o levantamento de dados sobre o desenvolvimento, os tipos e fontes de óleos aplicados na elaboração das emulsões aplicadas na terapia nutricional parenteral.

Nesse sentido, o estado da arte sobre a visão geral do patenteamento de emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral relatado nesse estudo foi obtido nos bancos de dados de patentes de livre acesso do *Espacenet* e *PatentScope*. O *Espacenet*, que é um banco de dados do Escritório Europeu de Patentes (EPO), onde podem ser encontradas patentes de mais de 100 países. O *PatentScope*, é um banco de dados fornecido pelo Escritório Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI). Ele fornece acesso ao conteúdo completo de patentes e pedidos de patentes publicados por todos os principais escritórios nacionais e regionais de patentes, permitindo assim uma busca global abrangente.

Os critérios de busca incluíram: ("nutrition\*" OR "dietary\*") AND ("Intravenous\*" OR "parenteral" OR "injectable\*") AND ("nanoemulsion\*" OR "emulsion\*" OR "lipid\*" OR "fat\*" OR "oil\*"). Na metodologia empregada nesse estudo, não foi utilizada restrição de ano.

As descrições das patentes foram cuidadosamente revisadas e foram excluídos documentos pertencentes às mesmas famílias e documentos que não relatavam a composição das emulsões intravenosas aplicadas na nutrição parenteral, patente

reivindicando uma emulsão lipídica para aplicação parenteral que não fossem destinadas à nutrição parenteral ou que não estivessem no campo de interesse.

A visão geral do patenteamento foi realizada por meio da coleta, tratamento e análise das informações extraídas dos documentos de patentes. Foram incluídos no estudo um total de 60 documentos.

A análise dos documentos e levantamento dos óleos aplicados nas patentes, possibilitou identificar lacunas de pesquisa e potenciais óleos para o desenvolvimento de uma nova emulsão lipídica. Desse modo, adotando como base a prospecção realizada, selecionou-se óleos com potencial aplicação na fase experimental do presente estudo.

Os óleos selecionados foram gentilmente fornecidos de empresas comerciais:

Óleo de gergelim farmacêutico refinado (Croda Inc., Mill Hall, PA, Estados Unidos);

Óleo de linhaça farmacêutico refinado (Croda Inc., Mill Hall, PA, Estados Unidos);

Óleo de amendoim farmacêutico refinado da (Croda Inc., Mill Hall, PA, Estados Unidos).

O critério adotado no processo de seleção dos óleos mencionados, foi o perfil de ácido graxo e as propriedades bioativas no organismo humano.

### **3.2 Segunda fase do estudo**

A segunda fase do estudo consistiu na avaliação das evidências científicas mais recentes sobre a aplicação de emulsão lipídica na nutrição parenteral. Nesse sentido, foi realizada a condução de uma busca em bases de dados científicas.

Para avaliação das evidências científicas, adotou-se o processo descrito as seguir: (i) Definição da estratégia de busca; (ii) Definição dos critérios de inclusão e exclusão; (iii) Gerenciamento e extração dos dados.

#### **3.2.1 Estratégia de busca**

A revisão foi orientada pelo Manual JBI para Síntese de Evidências Aromataris e Munn (2020) e de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), (PAGE et al., 2020).

A busca sistemática foi realizada em 28 de abril e novembro de 2023. Uma busca sistemática foi conduzida usando os bancos de dados científicos MEDLINE (interface *PubMed*), *Web of Science* (interface *Clarivate Analytics*) e *Scopus* (interface *Elsevier*). A busca foi limitada aos últimos cinco anos (ou seja, apenas publicações de janeiro de 2018 a abril de 2023 foram consideradas). As buscas foram executadas novamente em novembro de 2023 para localizar quaisquer publicações recentes. Os principais termos de busca foram relacionados às emulsões lipídicas intravenosas: ("Intravenous lipid emulsions" OR "Parenteral lipid emulsions" OR "fatty acids") AND ("Nutritional Therapy" OR "parenteral nutrition") e o desenho do estudo ("review" OR "meta" OR "systematic review").

A pesquisa respondeu à pergunta principal: "Como as emulsões lipídicas intravenosas afetam a condição clínica do paciente (por exemplo, benefícios clínicos, melhores resultados para o paciente) ou resultados clínicos em pacientes que usam nutrição parenteral?".

As seguintes perguntas secundárias também foram abordadas: "Como as emulsões lipídicas intravenosas afetam o prognóstico do paciente?" e "Quais lacunas podemos descobrir e quais direções futuras podem ajudar a avançar na área de emulsões lipídicas intravenosas?".

### 3.2.2 Critérios de inclusão

Revisões e meta-análises publicadas foram incluídas se atendessem aos seguintes critérios:

1) **População:** revisões de estudos com foco em pacientes adultos e/ou pediátricos (incluindo neonatos), independentemente de seu diagnóstico médico, que requerem nutrição parenteral (Emulsão Lipídica Intravenosa) em qualquer ambiente (por exemplo, cuidados intensivos/hospitalares, domiciliares, ambulatoriais, clínicas).

2) **Intervenção:** Estudo de emulsões lipídicas intravenosas para nutrição parenteral (por exemplo, mas não limitado a lipídios n-3 e misturas contendo lipídios n-3)

3) **Comparador:** Estudo de emulsões lipídicas intravenosas ou emulsões lipídicas intravenosas comparadas a cada outra formulação lipídica usada na nutrição parenteral.

4) **Resultados:** Condição clínica do paciente (por exemplo, benefícios clínicos, melhores resultados do paciente) e resultados clínicos (por exemplo, danos associados ao uso).

5) **Tipos de estudo:** Revisões, revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise.

Esta revisão abrangente considerou revisões relatando pacientes hospitalizados ou em cuidados domiciliares usando emulsões lipídicas intravenosas. Nenhuma restrição foi aplicada à idade, sexo, diagnóstico clínico, complicação clínica ou tratamento dos participantes. Revisões sistemáticas publicadas em inglês foram incluídas.

### 3.2.3 Critérios de exclusão

Os estudos foram excluídos se atendessem aos seguintes critérios:

1) Emulsões lipídicas intravenosas usadas como veículo para medicamentos.

2) Envolveram estudos experimentais em animais ou *in vitro*.

### 3.2.4 Seleção de estudos

Todos os estudos recuperados foram carregados no *Rayyan AI*, uma ferramenta online para revisão de estudos (OUZZANI et al., 2016; KHABSA et al., 2015) disponível em (<https://www.rayyan.ai>). O aplicativo da web facilitou a triagem de artigos. A seleção de estudos foi conduzida de acordo com o protocolo PRISMA.

As revisões selecionadas passaram por uma verificação da qualidade metodológica usando a Lista de Verificação de Avaliação Crítica padronizada do JBI para Revisões Sistemáticas (AROMATARIS; MUNN, 2020). Após a avaliação crítica, as revisões que não receberam uma resposta "sim" para 7 ou mais itens na ferramenta de avaliação crítica JBI *Systematic reviews and Research Syntheses* foram excluídas. Apenas revisões com 7 ou mais critérios atendidos foram incluídas na revisão geral.

### **3.2.5 Gerenciamento e extração de dados**

Os dados foram extraídos de artigos incluídos na revisão. Os dados extraídos incluíram características das revisões incluídas, compreendendo (autor, ano, tipo de estudo, local de publicação, objetivos da revisão incluída, população, dados, tipo de intervenção e resultados). Os dados foram apresentados e resumidos de forma narrativa.

## **3.3 Terceira fase do estudo**

A terceira fase do estudo consistiu no desenvolvimento das emulsões lipídicas adotando um planejamento experimental aplicando um tipo de óleo.

Para o desenvolvimento das emulsões lipídicas, adotou-se o processo descrito as seguir: (i) Planejamento das formulações; (ii) Modelagem por delineamento fatorial completo; (iii) Preparação da emulsão lipídica; (iv) Caracterização da emulsão lipídica por meio da inspeção visual, das medições do tamanho de partícula, medição do índice de polidispersão, avaliação do potencial zeta e medição do valor do pH.

### **3.3.1 Planejamento das formulações**

Inicialmente foi realizado um estudo piloto com o propósito de identificar as variáveis independentes e estabelecer os limites superiores e inferiores das variáveis selecionadas. Posteriormente foi conduzido um Planejamento experimental, para elaboração das formulações.

### **3.3.2 Modelagem por delineamento fatorial completo**

Para avaliar a influência das variáveis de formulação e processo no desempenho da emulsão lipídica desenvolvidas, foi aplicado o delineamento fatorial completo de dois níveis ( $2^3$ ). O surfactante (fosfolipídios da gema do ovo), o número de ciclos de homogeneização e a pressão foram reconhecidos como atributos críticos de qualidade para as formulações e processos (parâmetros de entrada). Com base nesses aspectos, os fatores analisados foram: Lecitina de ovo (EL; 1,2 ou 2,4 g), Pressão (PR; 20.000 ou 30.000 psi) e Ciclo (CL; 4 ou 10). Os níveis das variáveis independentes apresentados na Tabela 2, foram determinados com base em testes preliminares.

*Tabela 2. Faixa de valores das variáveis independentes e seus níveis correspondentes*

| Formulações | Codificação    |                |                | Variáveis Independentes |                |                |
|-------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|----------------|----------------|
|             | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | X <sup>3</sup> | X <sup>1</sup>          | X <sup>2</sup> | X <sup>3</sup> |
|             | LE             | PR             | CL             | LE                      | PR             | CL             |
| F1          | -1             | -1             | -1             | 1.2                     | 20.000         | 4              |
| F2          | 1              | -1             | -1             | 2.4                     | 20.000         | 4              |
| F3          | -1             | 1              | -1             | 1.2                     | 30.000         | 4              |
| F4          | 1              | 1              | 1              | 2.4                     | 30.000         | 10             |
| F5          | -1             | -1             | 1              | 1.2                     | 20.000         | 10             |
| F6          | 1              | -1             | 1              | 2.4                     | 20.000         | 10             |
| F7          | -1             | 1              | 1              | 1.2                     | 30.000         | 10             |
| F8          | 1              | 1              | -1             | 2.4                     | 30.000         | 4              |

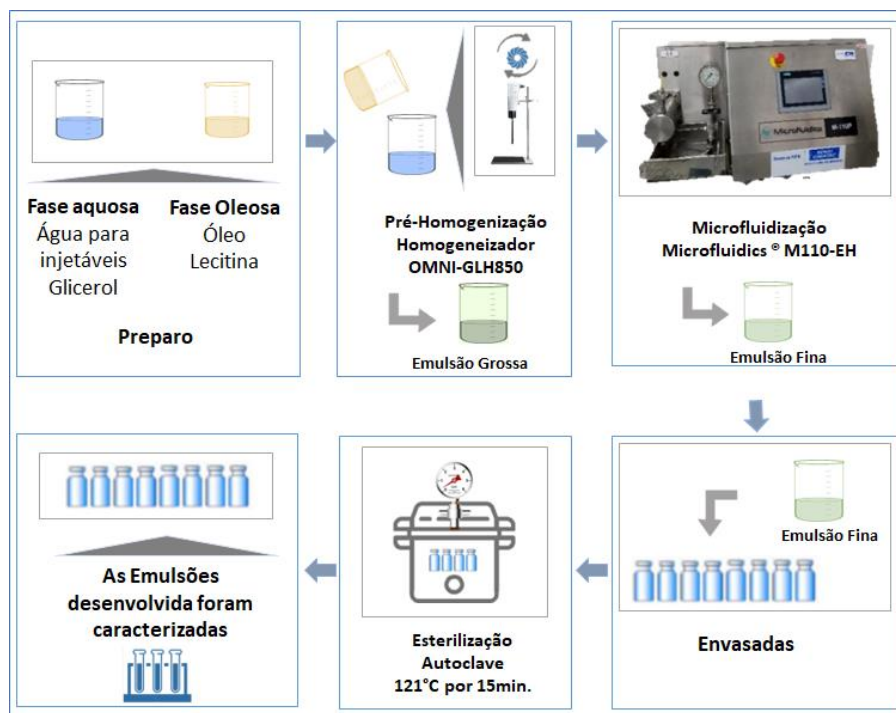
*Fonte: autoria própria. Nota: LE = Lecitina; PR = Pressão e CL= Ciclo.*

### 3.3.3 Preparação das emulsões lipídicas

A elaboração da emulsão foi realizada de acordo com Mirković et al. (2017), com algumas adaptações. Nesse sentido todos os ingredientes usados foram medidos adequadamente.

Os principais componentes aplicados no desenvolvimento da emulsão lipídica à base de óleo de gergelim 10% foram: óleo de gergelim farmacêutico refinado IV-1 da ADM-SIO ADM Nutrition (St Laurent Blangy, França), fosfolipídios de ovo com 80% de fosfatidilcolina - Lecitina (Lipoid E80®) da Lipoid AG (Lipoid AG, Ludwigshafen, Alemanha) foi utilizada como emulsificante. Glicerol da Dinâmica Química Contemporânea Ltda. (Indaiatuba, Brasil), também foi usado para a preparação. A água utilizada no experimento foi água para injetáveis (Fresenius Kabi, Uppsala, Suécia). Na Figura 10 é apresentado o processo de preparação das formulações.

Figura 10. Fluxograma do processo de preparação das emulsões lipídicas à base de óleo de gergelim



Fonte: Autoria própria.

Nesse sentido, para o processo de desenvolvimento de 100 ml de emulsão os seguintes procedimentos foram adotados: O óleo de gergelim (10 g) e lecitina (1,2 ou 2,4 g) foram misturados em um béquer de 500 mL (fase oleosa). Glicerol (2,5 g) e água para injetáveis (até 80 g) também foram misturados em um béquer de 200 mL (fase aquosa). Ambas as fases foram incubadas e agitadas com um agitador magnético. Posteriormente, ambas as fases foram misturadas adicionando a fase oleosa lentamente na fase aquosa constantemente agitada. A mistura foi agitada continuamente usando um homogeneizador OMNI-GLH850 (Kennecott, Estados Unidos). A emulsão grossa produzida foi posteriormente homogeneizada usando um homogeneizador de alta pressão Microfluidics® M110-EH (Newton, MA, Estados Unidos) com pressão de 20.000 ou 30.000 psi por 4 ou 10 ciclos para produzir uma emulsão lipídica fina.

A emulsão lipídica fina obtida foi então transferida para frascos de vidro transparente de 100 mL, fechados com uma rolha de borracha e selados com uma tampa de alumínio. A emulsão final obtida foi esterilizada utilizando uma autoclave (Phoenix Luferco, Brasil) a 121 °C por 15 min.

### 3.3.4 Características da emulsão lipídica

As características de estabilidade físico-química das emulsões desenvolvidas foram monitoradas imediatamente após sua preparação (0h), bem como após o período de 30 dias quando armazenadas a 25°C. O monitoramento incluiu a inspeção visual e as medições do tamanho de partícula, do índice de polidispersão, o potencial zeta e o valor do pH.

### **3.3.5 Análise de inspeção visual**

A inspeção visual foi realizada após o processo de homogeneização de alta pressão para identificar problemas de estabilidade. A análise do aspecto visual foi realizada manualmente sob uma iluminação adequada, girando suavemente a amostra. Nesse sentido, as formulações elaboradas foram avaliadas quando armazenadas em *vials* de vidro imediatamente após sua preparação, pós esterilização (0h), bem como após os períodos de 30 dias de armazenamento a (25°C). Conforme procedimentos descritos por (LOBO, 2005; FOX et al., 2013; FERREIRA, 2019), a relação dos seguintes aspectos foi observada: Presença de partículas ou precipitados; Separação de fase (caracterizada pela formação de creme na camada superior da emulsão); Alteração na coloração e homogeneidade.

### **3.3.6 Tamanho de partícula e índice de polidispersão**

Os tamanhos de partícula das emulsões lipídicas e o índice de polidispersão (PDI) foram medidos usando um Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, Reino Unido). O tamanho de partícula (o diâmetro hidrodinâmico das gotículas) foi medido pelo método de Espectroscopia de Correlação de Fótons (também conhecido como Espalhamento Dinâmico de Luz). Foi usado o instrumento Zetasizer Nano-ZS com faixa de medição de 0,6 nm a 6 µm.

Neste experimento, também utilizamos a capacidade do instrumento de calcular a distribuição do tamanho das gotas (Índice de Polidispersão - PDI) paralelamente à medição do valor médio do diâmetro hidrodinâmico das gotas lipídicas. Conforme procedimento descrito por Mirković et al. (2017), todas as medições foram realizadas à temperatura de 25 °C, e cada formulação analisada foi diluída com água ultra pura (1:500) para evitar o efeito de dispersão múltipla. Medições em triplicadas foram realizadas para cada amostra.

### **3.3.7 Potencial zeta**

O potencial zeta da emulsão foi medido usando um Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, Reino Unido). Cubetas capilares foram usadas para medição do potencial zeta. As amostras foram diluídas 1:500 (v/v) com água ultra pura. A determinação foi realizada à temperatura de 25 °C. A mobilidade eletroforética (m/s) foi convertida no potencial zeta (mV). Medições em triplicata foram realizadas para cada amostra conforme procedimento descrito por (MIRKOVIĆ, et al., 2017).

### **3.3.8 Medição do pH**

O valor de pH das emulsões foi medido usando um medidor de pH digital Five Easy Plus FP20 (Mettler Toledo AG Analytical, Suíça). As medições foram realizadas submergindo diretamente o eletrodo do medidor de pH calibrado nas amostras à temperatura ambiente. O medidor de pH foi calibrado antes da medição. Medições triplicadas foram realizadas para cada amostra.

### 3.3.9 Análise estatística

O software *Statistica* versão 7.0 (Statsoft, 2004) foi usado para obter o delineamento experimental e a análise de dados e para construir os gráficos. A significância do modelo ( $p < 0,05$ ), os coeficientes de regressão ( $R^2$ ) foram determinados a partir da análise. A busca do modelo começou com a equação, conforme mostrado na Equação (1) abaixo:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_{12}x_1x_2 + \beta_{13}x_1x_3 + \beta_{23}x_2x_3 + \beta_{123}x_1x_2x_3 + \epsilon$$

Onde  $y$  é a variável resposta;  $x$  é a variável independente codificada: Lecitina de ovo ( $x^1$ ), Pressão ( $x^2$ ) e Ciclo ( $x^3$ );  $\beta$  é o coeficiente de regressão e  $\epsilon$  consiste em erros para cada componente do modelo.

Os gráficos *Blox-Plot* foram construídos usando Origin Pro 2024 (OriginLab, Northampton, Massachusetts, EUA). Testes de hipóteses como o teste F, teste  $t$  de *Student* e Análise de variância (ANOVA) foram realizados usando a planilha de dados do *Microsoft Excel* do pacote *Office 365*.

## 3.4 Quarta fase do estudo

A quarta fase do estudo consistiu no desenvolvimento das emulsões lipídicas adotando um planejamento experimental aplicando *blends* de três tipos de óleos.

Para o desenvolvimento das emulsões lipídicas, adotou-se o processo descrito as seguir: (i) Planejamento das formulações; (ii) Modelagem por delineamento fatorial completo; (iii) Preparação da emulsão lipídica; (iv) Caracterização da emulsão lipídica por meio da inspeção visual, das medições do tamanho de partícula, medição do índice de polidispersão, avaliação do potencial zeta, medição do valor do pH, avaliação da viscosidade, osmolaridade, realização do teste de esterilidade e análise de endotoxina.

### 3.4.1 Planejamento das formulações

Foi conduzido um Planejamento fatorial completo, para elaboração das formulações e posterior processo de otimização das formulações.

### 3.4.2 Modelagem por delineamento fatorial completo

As condições experimentais para a formulação das emulsões lipídicas foram otimizadas usando um delineamento fatorial completo de dois níveis ( $2^2$ ) com três réplicas do ponto central, envolvendo os fatores: Pressão (PR; 20.000 ou 30.000 psi) e Ciclo (CL; 4 ou 10). Os níveis das variáveis independentes são apresentados na Tabela 3. Os níveis foram determinados com base em testes preliminares.

Tabela 3. Intervalo de variáveis independentes e seus níveis correspondentes.

| Formulações | Codificação    |                | Variáveis independentes |                |
|-------------|----------------|----------------|-------------------------|----------------|
|             | X <sub>1</sub> | X <sub>2</sub> | X <sub>1</sub>          | X <sub>2</sub> |
|             | PR             | CL             | PR                      | CL             |
| F1          | -1             | -1             | 20.000                  | 4              |
| F2          | -1             | 1              | 20.000                  | 10             |
| F3          | 1              | -1             | 30.000                  | 4              |
| F4          | 1              | 1              | 30.000                  | 10             |
| F5 PC*      | 0              | 0              | 25.000                  | 7              |
| F6 PC*      | 0              | 0              | 25.000                  | 7              |
| F7 PC*      | 0              | 0              | 25.000                  | 7              |

Fonte: autoria própria. Nota: PR = Pressão; CL= Ciclo; PC\* = Ponto Central (0).

Adotou-se como variáveis respostas as características de estabilidade físico-química das emulsões monitoradas imediatamente após sua preparação (0h). O monitoramento incluiu a inspeção visual e a avaliação dos atributos críticos de qualidade por meio das medições do tamanho médio de partícula, o Índice de polidispersão (PDI), o potencial zeta e o valor de pH.

Após a identificação da melhor formulação, análises complementares foram realizadas na formulação imediatamente após sua preparação (0h), bem como após os períodos de 30 dias em diferentes condições de temperatura de armazenamento (4°C, 25°C e 40°C).

As análises realizadas após o preparo incluíram: a inspeção visual e as medições do tamanho de partícula, avaliação do índice de polidispersão, medição do potencial zeta e do valor de pH, viscosidade, osmolaridade, perfil de ácidos graxos e a realização do monitoramento do controle microbiológico que incluiu análise de esterilidade e endotoxina.

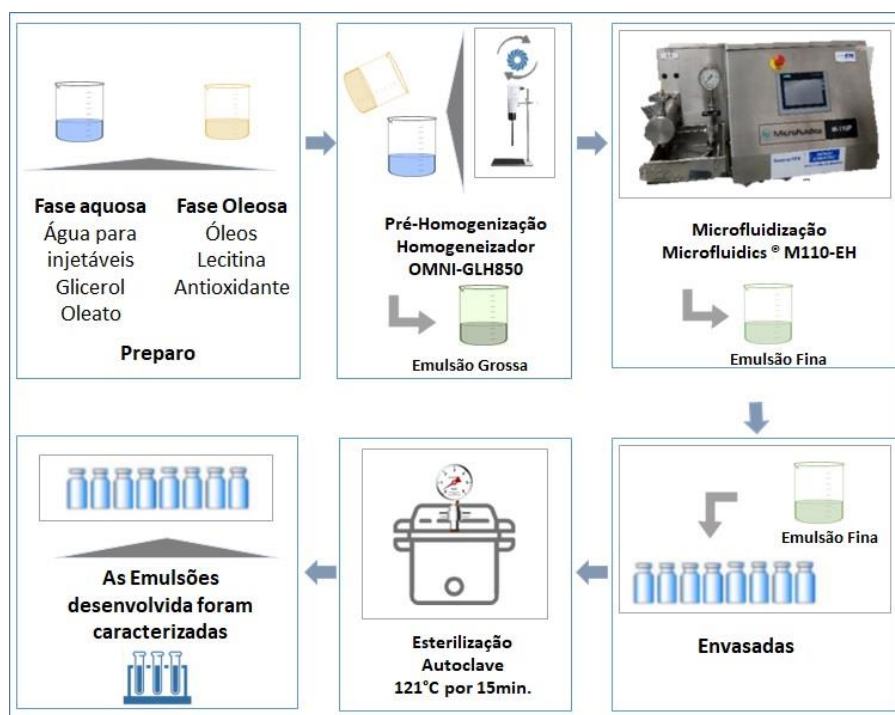
O monitoramento em diferentes condições de temperatura 30 dias após o preparo incluiu o exame visual e as medições do tamanho de partícula, avaliação do índice de polidispersão, medição do potencial zeta e do valor de pH, viscosidade, osmolaridade e perfil de ácidos graxos.

### 3.4.3 Preparação das emulsões lipídicas

A elaboração da emulsão foi realizada de acordo com Mirković et al. (2017), com algumas adaptações. Nesse sentido, os componentes utilizados no desenvolvimento de 100 ml de emulsão lipídica a 20% foram o óleo de gergelim (10 g), óleo de linhaça (5g) e o óleo de amendoim (5g), todos classificados como farmacêutico e obtidos da (Croda Inc., Mill Hall, PA, Estados Unidos). O emulsificante utilizado foi a Lecitina (Lipoid E80®) (1,2 g)

adquirido da (Lipoid AG, Ludwigshafen, Alemanha). O antioxidante aplicado no desenvolvimento foi o  $\alpha$ -Tocoferol (0,01 g) da (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos). Também foram utilizados na preparação o Glicerol (2,5 g) da EMD Millipore Corp. (Billerica, MA, Estados Unidos), oleato de sódio (0,03 g) adquirido da (Lipoid AG, Alemanha) e o hidróxido de sódio obtido da EMD Millipore Corp. (Billerica, MA, Estados Unidos). A água utilizada na fase aquosa foi a água para injetáveis (70 g) da Fresenius Kabi (Uppsala, Suécia). Na Figura 11 é apresentado o processo de preparação das formulações.

*Figura 11. Fluxograma do processo de preparação das emulsões lipídicas à base de óleo de gergelim, linhaça e amendoim.*



*Fonte: Autoria própria.*

### 3.4.4 Características da emulsão lipídica

As características de estabilidade físico-química das emulsões obtidas foram monitoradas imediatamente após sua preparação (0h), bem como após os períodos de 30 dias. O monitoramento incluiu o exame visual e as medições do tamanho de partícula, o PDI, o potencial zeta e o valor de pH.

### 3.4.5 Análise de inspeção visual

A análise do aspecto visual foi realizada para identificar problemas de estabilidade e emulsão não homogeneizada. A inspeção visual foi realizada manualmente sob uma iluminação adequada, girando suavemente a amostra. Nesse sentido, as formulações elaboradas e armazenadas em vials de vidro logo após o processo de homogeneização de alta pressão, imediatamente após sua preparação, pós esterilização (0h), bem como após os períodos de 30 dias em diferentes condições de temperatura (4°C, 25°C e 40°C) foram

avaliadas. Conforme procedimentos descritos por (LOBO, 2005; FOX et al., 2013; FERREIRA, 2019), a relação dos seguintes aspectos foi observada: Presença de partículas ou precipitados; Separação de fase (caracterizada pela formação de creme na camada superior da emulsão); Alteração na coloração e homogeneidade.

#### **3.4.6 Tamanho de partícula e índice de polidispersão**

Os tamanhos de partícula das emulsões lipídicas e o índice de polidispersão (PDI) foram medidos usando um Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, Reino Unido). O tamanho de partícula (o diâmetro hidrodinâmico das gotículas) foi medido pelo método de Espectroscopia de Correlação de Fótons (também conhecido como Espalhamento Dinâmico de Luz). Foi usado o instrumento Zetasizer Nano-ZS com faixa de medição de 0,6 nm a 6  $\mu$ m.

Neste experimento, também utilizamos a capacidade do instrumento de calcular a distribuição do tamanho das gotas (Índice de Polidispersão - PDI) paralelamente à medição do valor médio do diâmetro hidrodinâmico das gotas lipídicas. Conforme procedimento descrito por Mirković et al. (2017), todas as medições foram realizadas à temperatura de 25 °C, e cada formulação analisada foi diluída com água ultra pura (1:500) para evitar o efeito de dispersão múltipla. As medições foram realizadas em triplicata para cada amostra.

#### **3.4.7 Potencial zeta**

O potencial zeta da emulsão foi medido usando um Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Worcestershire, Reino Unido). Cubetas capilares foram usadas para medição do potencial zeta. As amostras foram diluídas 1:500 (v/v) com água ultra pura. A determinação foi realizada à temperatura de 25 °C. A mobilidade eletroforética (m/s) foi convertida no potencial zeta (mV). As medições foram realizadas em triplicata para cada amostra conforme procedimento descrito por (MIRKOVIĆ et al., 2017).

#### **3.4.8 Medição do Potencial Hidrogeniônico (pH)**

A determinação do Potencial Hidrogeniônico (pH) das emulsões preparadas foi conduzida antes e depois do processo de esterilização e durante o período de monitoramento da estabilidade da emulsão. O valor de pH das emulsões foi medido usando um medidor de pH digital FiveEasyPlus FEP20 (MettlerToledo AG Analytical, Suíça). As medições foram realizadas introduzindo o eletrodo do medidor de pH previamente calibrado em uma alíquota de 10ml de emulsão. As medições foram realizadas em triplicata para cada amostra. Após cada medida o eletrodo foi lavado com água ultra pura e seco (FERREIRA, 2019).

#### **3.4.9 Viscosidade**

A viscosidade das emulsões lipídicas foi medida usando um viscosímetro Brookfield Viscometer DV-I Prime (Brookfield Engineering Laboratories Inc., EUA). Um volume de 15 mL de amostra foi colocado em um bécher e o fuso S63 foi acoplada ao reômetro antes da análise. As medições foram realizadas em triplicata para cada amostra conforme

procedimento descrito por (AMRAN et al., 2019) e os resultados foram expressos em Centipoise (cP).

### 3.4.10 Osmolaridade

A osmolaridade da emulsão foi medida utilizando o Osmômetro Microprocessado PZL-1000 (PZL) (Instrumentos Avançados Ltda., EUA). Um volume de 20 µL de amostra foi pipetado e inserido no osmômetro. Os resultados foram relatados como mOsm/kg. As medições foram realizadas em duplicata para cada amostra.

### 3.4.11 Perfil de Ácidos Graxos

Para a identificação e quantificação dos ácidos graxos das formulações desenvolvidas os seguintes procedimentos foram realizados, conforme (SOUZA et al., 2017):

*Quadro 1. Descrição das etapas adotadas na análise de perfil de ácidos graxos.*

| <b>Etapas</b>              | <b>Especificação dos procedimentos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metilação                  | Foi conduzida a metilação dos lipídios totais em meio orgânico contendo soluções metanólica de NaOH (0,5 M) e trifluoreto de boro (12 g/100 mL).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Extração e separação       | A extração dos ésteres metílicos de ácidos graxos foi realizada utilizando o isooctano.<br><br>O cromatógrafo a gás (Perkin Elmer Clarus 680) foi utilizado para realizar a separação dos ésteres metílicos de ácidos graxos.<br><br>As condições do cromatógrafo a gás foram: detector de ionização de chama e uma coluna DB–Fast FAME (30 m × 0,25 mm × 0,25 µm).<br><br>O gás de arraste foi o hélio com vazão de 1,0 mL/min.<br><br>Foi realizada a injeções de 1 µL de amostra em modo split (1:50). |
| Parâmetros cromatográficos | A temperatura do injetor foi de 250 °C;<br><br>A temperatura do detector foi de 280 °C;<br><br>A temperatura do forno do cromatógrafo a gás foi programada para 60 °C por 0,5 min. Foi realizada a elevação da temperatura para 25 °C/min até 194 °C, mantendo nessa temperatura por 1 min, foi realizada a elevação da temperatura para em 5 °C/min até                                                                                                                                                  |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | 235 °C e mantendo nessa temperatura por 1 min.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Identificação | Foi realizada a identificação dos ácidos graxos por meio da comparação do tempo de retenção dos picos das amostras com o tempo de retenção dos ésteres metílicos de ácidos graxos de uma mistura padrão.<br>A mistura padrão foi obtida por meio do padrão (C4-C24 189-19, Sigma Aldrich, San Luis, MO, EUA). |
| Quantificação | Por meio da normalização das áreas dos picos foi realizada a quantificação dos ácidos graxos.                                                                                                                                                                                                                 |

*Fonte: Quadro construído baseado a metodologia descrita no estudo de Souza et al., (2017).*

#### **3.4.12 Controle Microbiológico - Testes de esterilidade e endotoxina**

O controle biológico, incluindo os testes de esterilidade e endotoxina da emulsão obtida, também foi conduzido após sua preparação. Um teste de esterilidade foi realizado de acordo com o capítulo 2.6.1(EP) (2022) da Farmacopeia Europeia (European Pharmacopeia) na formulação após o processo de esterilização. Foi utilizado o método de filtração do sistema de filtração Nalgene (Nalgene, ThermoFisher Scientific). O caldo de soja *Trypticase* (Êxodo Científica, Sumaré, SP, Brasil) e o meio fluido tioglicolato (Synth, Diadema, Brasil) foram incubados por 14 dias a 25 °C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) e 37 °C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ), respectivamente. Foi observado diariamente para detectar crescimento microbiológico. O teste de esterilidade foi aprovado quando nenhum crescimento foi observado após 14 dias de incubação.

A determinação de endotoxinas foi baseada no teste LAL cromogênico cinético baseado na clivagem enzimática do substrato na presença de endotoxinas em conformidade com um dos métodos prescritos da Farmacopeia Europeia 2022. O sistema de teste portátil Endosafe® (Nexgen-PTS™, Charles River, Massachusetts, EUA) foi usado, e o limite de endotoxina para formulação foi definido em não mais que 5,00 unidades de endotoxina/mg, de acordo com a Farmacopeia Europeia capítulo 2.6.14.(EP) (2020) monografia de endotoxinas bacterianas de emulsões intravenosas e a razão K/M fornecida pela Farmacopeia Europeia (European Pharmacopeia). A sensibilidade do cartucho, que foi reivindicada como estando na faixa de 5,00–0,05 unidades de endotoxina/mL pelo fornecedor (Limulus Amebocyte Lysate Endosafe® PTS, Charles River, MA, Estados Unidos).

#### **3.4.13 Análise estatística**

O software *Statistica* versão 7.0 (Statsoft, 2004) foi utilizado para obter o delineamento experimental, a análise dos dados e para construir os gráficos. A significância

do modelo ( $p < 0,05$ ), o teste de curvatura e os coeficientes de regressão ( $R^2$ ), que indicam o ajuste do modelo, foram determinados a partir da análise. A busca do modelo iniciou-se com a equação, conforme mostrado na Equação (2) abaixo:

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \beta_{12}x_1x_2 + \epsilon$$

Onde  $y$  é a variável de resposta;  $x$  é a variável independente codificada: Lecitina de ovo ( $x_1$ ), Pressão ( $x_2$ ) e Ciclo ( $x_3$ );  $\beta$  é o coeficiente de regressão e  $\epsilon$  consiste em erros para cada componente do modelo.

A partir das análises dos parâmetros das variáveis dependentes (tamanho de partícula, índice de polidispersão, potencial zeta e valor do pH) sobre as variáveis independentes (Pressão e Ciclo) por meio da avaliação dos gráficos de Pareto e Superfícies de Resposta, gerados a partir do delineamento experimental com o *software Statistica* (Statsoft, Statistica 7.0, Tulsa, EUA), foi realizada uma estimativa para determinar a melhor formulação de emulsão lipídica desenvolvida com as melhores condições de processo. A partir da melhor formulação deu-se continuação com análises de caracterização complementares. Uma emulsão lipídica foi considerada como a formulação mais desejável se tivesse valores mais altos de pH e potencial zeta e valores mais baixos de Tamanho médio de gota e índice de polidispersão. Os resultados das análises complementares foram avaliados pelos testes de hipóteses como o teste F e o teste  $t$  de *Student* e Análise de variância (ANOVA) que foram realizados usando a planilha de dados do *Microsoft Excel* do pacote *Office 365*.

## 4 Resultados e Discussão

Este capítulo mostra os resultados dos procedimentos descritos na seção anterior. Inicialmente são apresentadas as reivindicações, óleos utilizados nas patentes depositadas e os equipamentos aplicados no processo de desenvolvimento das emulsões lipídicas parenterais demonstrando o ineditismo desta pesquisa. Em seguida, as evidências científicas mais recentes sobre a aplicação de emulsão lipídica na nutrição parenteral são discutidas. Os resultados da primeira fase experimental (estudo piloto) é analisada e discutida em sequência. O capítulo finaliza com os resultados da segunda fase experimental.

### 4.1 Primeira Fase –Prospecção Tecnológica

#### 4.1.1 Invenções reivindicadas em patente durante a última década

Os resultados referentes às emulsões lipídicas aplicadas em nutrição parenteral reivindicadas em patentes relatadas ao longo das décadas, são apresentadas na Figura 12-Figura 16.

O processo de desenvolvimento foi enquadrado em três abordagens de trabalho: (i) Dinâmica de patenteabilidade de Emulsões Lipídicas aplicadas em Nutrição Parenteral; (ii) Óleos aplicados no desenvolvimento; (iii) Método aplicado na fabricação e composição de materiais de partida de emulsões lipídicas para nutrição parenteral. É comum que as patentes relatem invenções em várias dessas abordagens; no entanto, a seguir, elas serão apresentadas separadamente para melhor ilustrar as tendências em cada caso.

#### **4.1.2 Dinâmica de patenteabilidade de Emulsões Lipídicas aplicadas em Nutrição Parenteral**

De acordo com as informações disponíveis, houve 60 depósitos de patentes desde 1978. A Figura 12A mostra a evolução anual dos depósitos de patentes relacionadas à emulsões lipídicas entre 1978 e 2021. Na década de 1970, ponto inicial identificado para patentes depositadas nesta área de pesquisa, apenas uma patente foi identificada. Em contraste, a partir da década de 2000, houve um aumento de 38 (63%) nos depósitos de patentes na área em comparação às décadas anteriores evidenciando um interesse crescente no processo de desenvolvimento de emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral durante as últimas décadas. Outrossim, é notável que aproximadamente 29 (50%) das patentes concedidas estejam no período de 2010 a 2021.

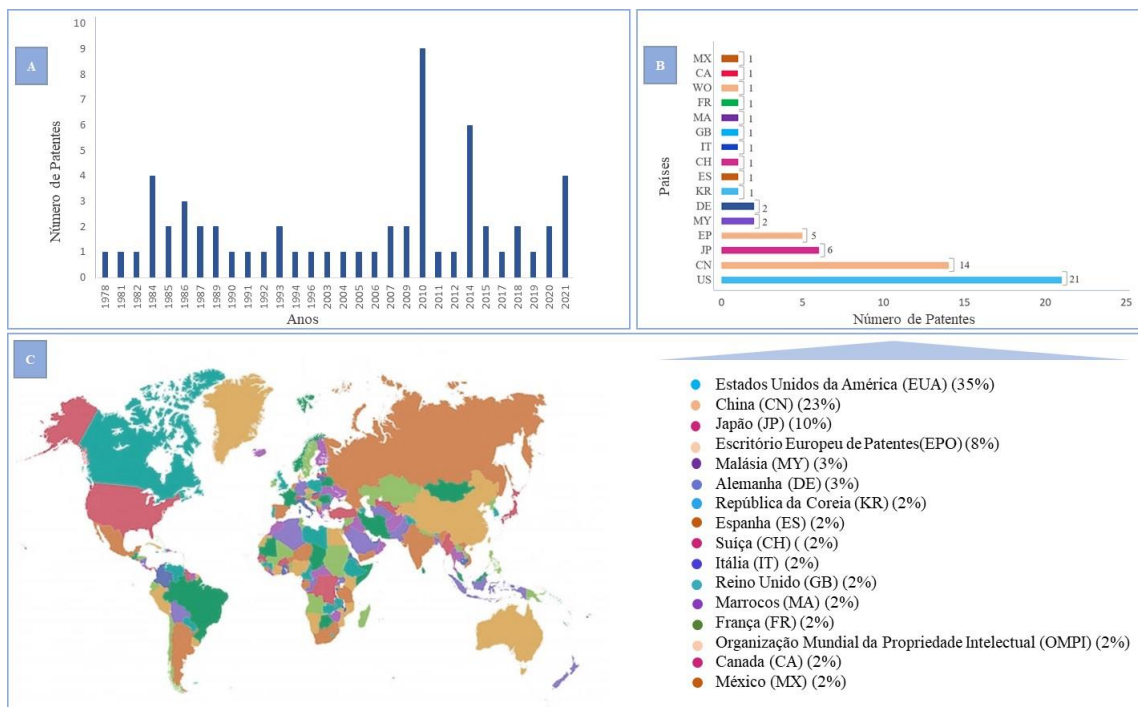
Em 2021, foram submetidos um total de 4 registros de patentes (Figura 12A), mostrando um aumento no interesse pelo desenvolvimento de novas tecnologias envolvendo emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral. Uma vez que, de acordo com a legislação de patentes, uma submissão só fica disponível para consulta pública após o período de sigilo de 18 meses. Tal fato explica a falta de acesso a patentes submetidas em 2023 e 2024.

Os Estados Unidos da América são o principal país em relação à origem da patente, com cerca de 33% dos primeiros pedidos. Da mesma forma, os Estados Unidos (33%) e a China (23%) têm um histórico de patenteabilidade notável. A China é a segunda maior responsável pelo maior número de depósitos de patentes em emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral. Isso se deve principalmente aos investimentos em educação no país, incluindo nas políticas públicas, à importância do sistema de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I), para o fortalecimento econômico e social e desenvolvimento do país. Para Yu et al., (2020) Apesar do desempenho insatisfatório das patentes de invenção, a indústria de alta tecnologia na China demonstra forte potencial de desenvolvimento e está entrando em um período de transformação para melhoria da qualidade da inovação.

Conforme mostrado na Figura 12B e Figura 12C, os menores valores correspondem à Malásia (3%), Alemanha (3%), República da Coreia, Espanha, Suíça, Itália, Reino Unido, Marrocos, França, Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), Canadá, México e Brasil, todos com 2%. Percebe-se que os pedidos são depositados majoritariamente no mesmo país onde foram desenvolvidos. Reforçando que os Estados Unidos seguidos pela China possuem domínio tecnológico e maior interesse no

desenvolvimento e proteção de produtos e processos relacionados a emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral.

*Figura 12. A- Evolução anual dos depósitos de patentes sobre Emulsões Lipídicas aplicadas na Nutrição Parenteral entre 1978 e 2021; B- Distribuição dos depósitos de patentes relacionadas às emulsões lipídicas parenterais por país de origem dos requerentes entre 1978 e 2021; C- Visão geral dos maiores depositantes.*



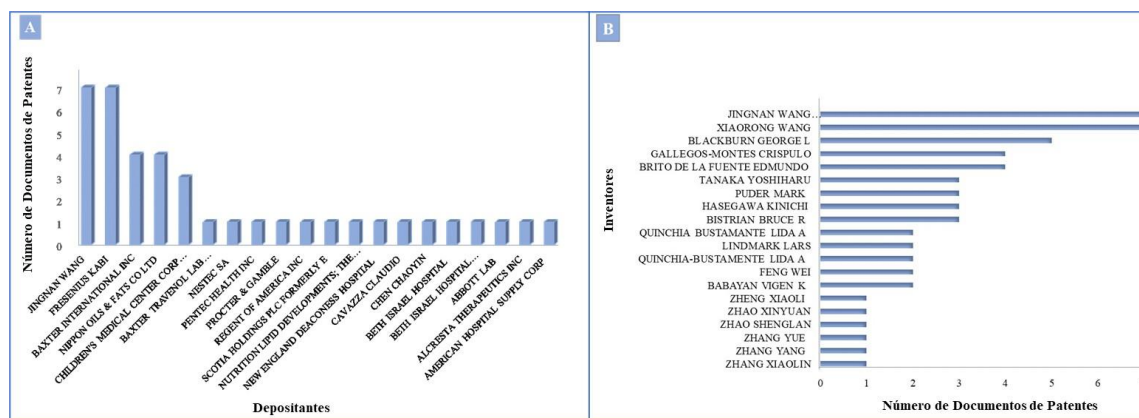
Fonte: autoria própria.

O documento de patente permite o acesso público a informações detalhadas sobre uma tecnologia específica (invenções) e fornece orientação sobre quais pesquisas são realizadas por determinadas empresas, instituições ou indivíduos. Dessa forma, a análise dos editores é de grande relevância para identificar quais empresas ou instituições têm investido esforços em determinado campo. A Figura 12 mostra os principais requerentes de patentes e a distribuição dos depósitos de patentes relacionados a emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral.

Independentemente do país, em relação aos detentores da tecnologia, os principais players de invenções baseadas em aplicação de emulsões lipídicas na nutrição parenteral, dos 60 documentos de patentes incluídos neste estudo, o pedido de Jingnan e Xioarong (2010) depositado por Indivíduo na China e a empresa Fresenius Kabi, que se especializou na produção de produtos que auxiliam no tratamento e na qualidade de vida de pacientes críticos e crônicos (Figura 13A), ambos retiveram sete patentes depositadas.

De acordo com a análise de dados dos principais tipos de depositantes (Figura 13A), 77% são representados por empresas, 19% são inventores individuais (ou independentes) e 3% universidade/centro de tecnologia. Esses resultados demonstram o grande interesse do setor industrial em pesquisa, desenvolvimento, inovação na área de desenvolvimento de emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral.

Figura 13. A-Principais depositantes de documentos de patentes sobre Emulsões Lipídicas aplicadas na Nutrição Parenteral; B- Principais inventores de documentos de patentes sobre Emulsões Lipídicas aplicadas na Nutrição Parenteral



Fonte: autoria própria.

Entre os principais inventores, 10 eram de origem asiática (Figura 13B). O domínio de patentes tanto por detentores quanto por inventores asiáticos pode estar associado a um investimento em pesquisa e desenvolvimento, especialmente dentro das universidades. Seguindo o caminho que o Japão percorreu há pelo menos quatro décadas, países como China, Coreia do Sul, Taiwan e Cingapura também estão investindo em suas universidades e na formação de alunos, refletindo o crescimento econômico do continente (SARMENTO, 2014). Grande parte desse investimento vai para universidades, onde houve uma expansão de Programas de Pós-graduação em assuntos relacionados e o estabelecimento de novas instituições especializadas. Vale destacar que a China está superando barreiras anteriores de conhecimento científico e tecnológico (HUANG; WU, 2012).

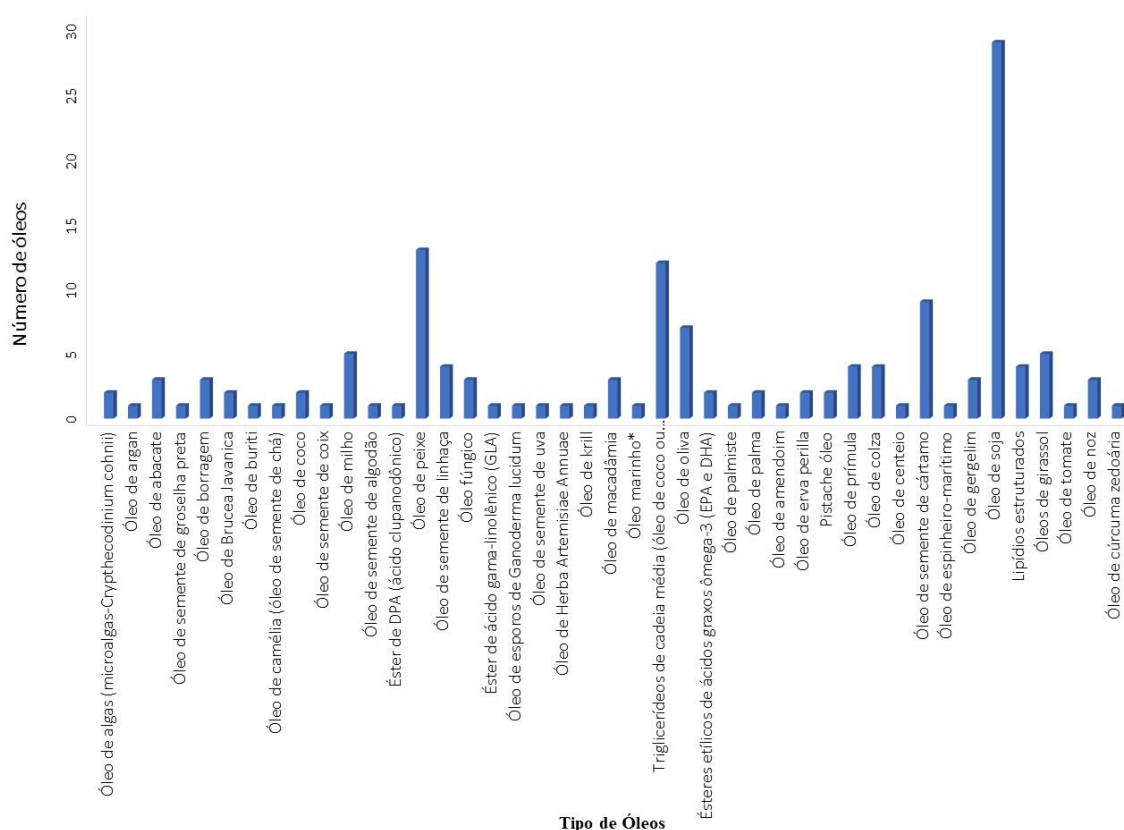
O inventor Jingnan e Xioarong (2010) detém sete documentos de patente depositados por pedido apresentado por indivíduo, conforme mostrado na Figura 13B. Tais patentes referem-se à emulsão lipídica intravenosa de éster de 9,10-difenilantraceno (DPA) CN101978951 (A); emulsão lipídica intravenosa de éster de ácido alfa-linolênico e o método de preparação da emulsão CN101978950 (A); emulsão lipídica intravenosa de gama-linolenato e método de preparação da emulsão - CN101978949 (A); emulsão lipídica intravenosa composta por óleo de noz e linhaça e método de preparação da emulsão -

CN101879212 (A); emulsão lipídica intravenosa composta por óleo de prímula e linhaça e método de preparação da emulsão CN101869602 (A); emulsão lipídica intravenosa composta por óleo de noz e erva perilla e método de preparação da emulsão CN101869599 (A); emulsão lipídica intravenosa composta por óleo de prímula e erva perilla e o método de preparação da emulsão - CN101869598 (A).

#### 4.1.3 Óleos aplicados no desenvolvimento de emulsões lipídicas para nutrição parenteral

A prospecção tecnológica conduzida identificou 43 diferentes tipos de óleos utilizados no desenvolvimento de emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral, como pode ser observado na Figura 14.

Figura 14. Tipos de óleos utilizados no desenvolvimento de emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral



Fonte: autoria própria.

Esses óleos selecionados de origem vegetal, marinha (peixe e krill) e fúngica foram aplicados no processo de desenvolvimento do produto, estando presentes isoladamente ou na forma de misturas de um ou mais óleos. É possível observar 30 diferentes

combinações possíveis de óleos no processo de desenvolvimento. Entre os anos de 1978-2021 observa-se que os óleos estão presentes em diferentes proporções, Figura 15.

Os óleos mais aplicados no processo de fabricação foram o óleo de soja presente em 29 patentes, o óleo de peixe presente em 13 patentes, em sequência os triglicerídeos de cadeia média (óleo de coco ou palmiste) presentes em 12 patentes, o óleo de semente de cártamo em 8 patentes e o azeite de oliva presente em 7 patentes. Este cenário está alinhado com as gerações de emulsões lipídicas para nutrição parenteral, marcadas pelo uso comercial e aplicação na prática clínica de emulsões lipídicas desenvolvidas com os óleos mencionados.

A primeira geração de emulsões lipídicas parenterais é representada pelo uso de óleos convencionais (óleo de soja e óleo de cártamo) (REN et al., 2013). A primeira emulsão lipídica segura e viável para uso humano, foi disponibilizada comercialmente no início dos anos 60 (Intralipid®). Mais precisamente em 1961, com aprovação para uso na Europa (VINNARS; WILMORE, 2003) e posteriormente nos Estados Unidos uma década depois (YADAV et al., 2023). Esta emulsão foi derivada do óleo de soja puro (OS), posteriormente denominada de “primeira geração” (MIRTALLO et al., 2020), destacando que o Intralipid® está disponível no mercado e é aplicado na prática clínica até hoje. Ele não apenas forneceu energia suficiente, ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis, mas também reduziu os efeitos colaterais de uma alta ingestão de glicose (CALDER et al., 2010; REN et al., 2013). Tendo em mente que, inicialmente, as soluções de nutrição parenteral eram compostas de aminoácidos e glicose para atender à demanda por energia (WAITZBERG et al., 2006).

Figura 15. Análise cronológica da composição dos óleos utilizados no desenvolvimento de Emulsões Lipídicas aplicadas na Nutrição Parenteral mostrando semelhanças e diferenças em termos de perfil de ácidos graxos



Fonte: autoria própria. Nota: Lipídios estruturados/triglicerídeo estruturado é uma mistura estruturada de 64% de TCL de óleo de soja e 36% de triglicerídeos de cadeia média (TCM) de óleo de coco. Informações complementares referentes as referências para as fontes de ácidos graxos dos óleos (Apêndice)



Mais tarde, o óleo de soja foi combinado com triglicerídeos de cadeia média (TCM) identificados como emulsões lipídicas de segunda geração (desde 1985) (SADU et al., 2020). A terceira geração de emulsões lipídicas (desde 1990) diminuiu substancialmente a carga ácidos graxos poli-insaturados (AL;  $\omega$ -6), originários do óleo de soja em 75% com adição de azeite de oliva. No ano 2000, o óleo de peixe, sozinho ou em combinação com um ou mais óleos vegetais de base (óleo de soja, TCM e azeite de oliva), produziu as emulsões lipídicas de quarta geração (SADU et al., 2020).

Fazendo um paralelo entre a geração de emulsões lipídicas parenterais, a aplicação de óleos com perfil de ácidos graxos semelhante ao óleo de soja é observada no processo de desenvolvimento, entre os anos de 1978-1985, no processo de desenvolvimento foram aplicados diferentes óleos, como óleo de semente de cártamo (BLACKBURN GEORGE 1984; BLACKBURN GEORGE et al., 1984), óleo de semente de uva (INGENBLEEK et al., 1982) e óleos de girassol e óleo de milho (JANDACEK et al., 1985). A aplicação de óleos é observada com uma composição rica em triglicerídeos de cadeia longa (TCL), ricos em ácidos graxos poli-insaturados, ácido linoleico (AL;  $\omega$ -6) e baixas quantidades de  $\omega$ -3.

De acordo com Ren et al. (2013), o triglicerídeo estruturado é uma mistura estruturada de TCL de óleo de soja e triglicerídeos de cadeia média (TCM) de óleo de coco. Uma emulsão lipídica baseada em Triglicerídeo Estruturado, é produzida por meio da hidrólise de óleos de soja e coco para liberar ácidos graxos, antes da interesterificação na presença de catalisadores químicos ou enzimáticos (KARUPAIAH; SUNDRAM, 2007). Fundamentalmente, ácido graxo de cadeia média proveniente do óleo de coco e ácido graxo de cadeia longa do óleo de soja são aleatoriamente reatribuídos na estrutura do glicerol, obtendo novas espécies moleculares de TAG (KARUPAIAH; SUNDRAM, 2007).

Ainda na década de 80, emulsões compostas de lipídios estruturados foram patenteadas, óleo de soja, lipídios estruturados e óleo de semente de cártamo (BLACKBURN GEORGE et al., 1984). De acordo com Chambrier et al., (2006), esta foi uma tentativa de permitir uma oxidação mais rápida de substratos de energia. A emulsão lipídica estruturada, comparada à emulsão lipídica TCM /TCL caracterizada por misturas físicas combinando TCM com TCL foram inicialmente formuladas com óleo de coco fornecendo 50% do substrato TCM com os 50% restantes de óleo de soja, tem um menor teor de  $\alpha$ -tocoferol que ocasiona um maior risco de peroxidação lipídica e maiores teores de fitoesteróis quando comparado a emulsões lipídicas a base de TCM/TCL, portanto aumentando o risco de toxicidade hepática (VANEK et al., 2012; SADU et al., 2020).

Observa-se que os óleos compostos principalmente por ácidos graxos de cadeia longa ricos em AGCL  $\omega$ -6 e ricos em AGPI (ácido oleico;  $\omega$ -9) aplicados no desenvolvimento do produto foram: óleo de colza, óleo de pistache, óleo de abacate e óleo de macadâmia (HASEGAWA, 1986; TANAKA, 1987), óleo de gergelim, óleo de tomate, azeite de oliva, óleo de abacate e óleo de centeio (DUTOT, 1987), óleo de borragem (JANDACEK et al., 1985). Os ácidos graxos monoinsaturados, com apenas uma ligação dupla, como o ácido oleico ( $\omega$  9), podem ser menos suscetíveis à peroxidação lipídica do que  $\omega$  -6 e  $\omega$ -3 com várias ligações duplas

(CALDER et al., 2010). Ele não participa da síntese de eicosanoides e vários estudos indicam um efeito neutro da emulsão lipídica à base de azeite de oliva no sistema imunológico (CAMPOS, 2007). Emulsões à base de azeite de oliva parecem dar suporte ao sistema imunológico inato, estão associadas a menos infecções, induzem menos peroxidação lipídica e não estão associadas a distúrbios hepatobiliares ou lipídicos aumentados (CAI et al., 2018). Esses dados sugerem que a emulsão à base de azeite de oliva é uma opção valiosa em vários pacientes que necessitam de nutrição parenteral (CAI et al., 2018).

O documento de patente depositado pelo inventor Cotter Richard (1996) refere-se à emulsão lipídica US38796239. Uma emulsão lipídica é fornecida compreendendo óleo selecionado do grupo que consiste em: soja; cártamo; óleo marinho; semente de groselha preta; óleo de borragem; óleo de palmiste; e óleo de coco. Um método de tratamento de um paciente em nutrição parenteral total e prevenção de hiperlipidemia.

É importante notar que um depósito foi realizado pelo brasileiro Vasconcelos (2011) no EPO, que tratou de preparações baseadas em misturas compostas por diferentes combinações de 3-5 óleos. As preparações baseadas em misturas compostas por óleo de peixe, óleo vegetal (canola, linhaça, oliva, coco, girassol) e ácido graxo docosahexaenóico (DHA), podem ser usadas como um suplemento nutricional e podem ser utilizadas como uma fonte lipídica a ser aplicada no processo de desenvolvimento de emulsões lipídicas parenterais e enteral.

A busca para desenvolver emulsões lipídicas com um melhor perfil de efeitos colaterais e efeitos fisiológicos benéficos levou ao desenvolvimento de emulsão com mistura de óleos (APSIMON, 2018). Na década de 2000, ocorreu o lançamento no mercado e o uso na prática clínica de emulsões, Omegaven® 10%, Lipiderm/Lipoplus® 20% e SMOFLipid® 20% (APSIMON, 2018). Esses produtos contêm óleo de peixe puro, ou uma mistura de óleo de soja e azeite de oliva, ou uma mistura de óleo de soja, óleo de coco, azeite de oliva e óleo de peixe. Essas novas emulsões lipídicas fornecem menos ácidos graxos essenciais (AGs) (ácido linoleico e alfa linolênico) do que no óleo de soja puro (APSIMON, 2018). A incorporação de óleo de peixe em emulsões lipídicas aplicadas em nutrição parenteral pode diminuir a quantidade de AGs essenciais necessários. O óleo de peixe é um tratamento para hipertrigliceridemia e, portanto, emulsões lipídicas que incluem óleo de peixe podem diminuir os triglicerídeos séricos (APSIMON, 2018).

Ao longo dos anos, diferentes emulsões foram patenteadas, é possível observar uma tendência de combinar óleos no processo de desenvolvimento. Os óleos aplicados nos últimos 20 anos são mostrados na Figura 15, são óleos combinados com o objetivo de fornecer uma formulação com uma composição cada vez mais completa do ponto de vista de ácidos graxos. É possível visualizar um comportamento de adição de diferentes óleos ao longo dos anos, caracterizando um processo de modelagem da composição das emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral, bem como fornecer ácidos graxos essenciais de acordo com os padrões regulatórios de nutrientes.

Uma formulação de nutrição parenteral pronta para uso em um saco multicâmara (MCB) foi reivindicado compreendendo pelo menos cinco câmaras contendo uma formulação lipídica em uma terceira câmara foi reivindicada (BOUREZG; ZOUAOUI et al., 2022). A formulação lipídica foi composta pela emulsão lipídica compreende como componente lipídico um óleo de baixo nível de peróxido. Esse óleo é preferencialmente selecionado do grupo de óleos que consiste em óleo de soja com baixos peróxidos, azeite de oliva, triglicerídeos de cadeia média, óleo de peixe, extrato de óleo de peixe, óleo de krill, óleo de algas, óleo de cártamo, óleo de girassol, óleo de milho, óleo de coco, óleo de palmiste, óleo de colza, óleo fúngico e óleos hidrogenados ou misturas dos mesmos. Observe que, além dos óleos trabalhados anteriormente, outros óleos foram adicionados ao desenvolvimento, como o óleo de Krill.

O óleo de krill é abundante em ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 na forma de fosfolipídios, incluindo ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), sendo reconhecido pela *Food and Drug Administration* (FDA) como uma fonte alimentar não convencional de segura de AGPI ômega-3 (XIE et al., 2017; ZHAO et al., 2020).

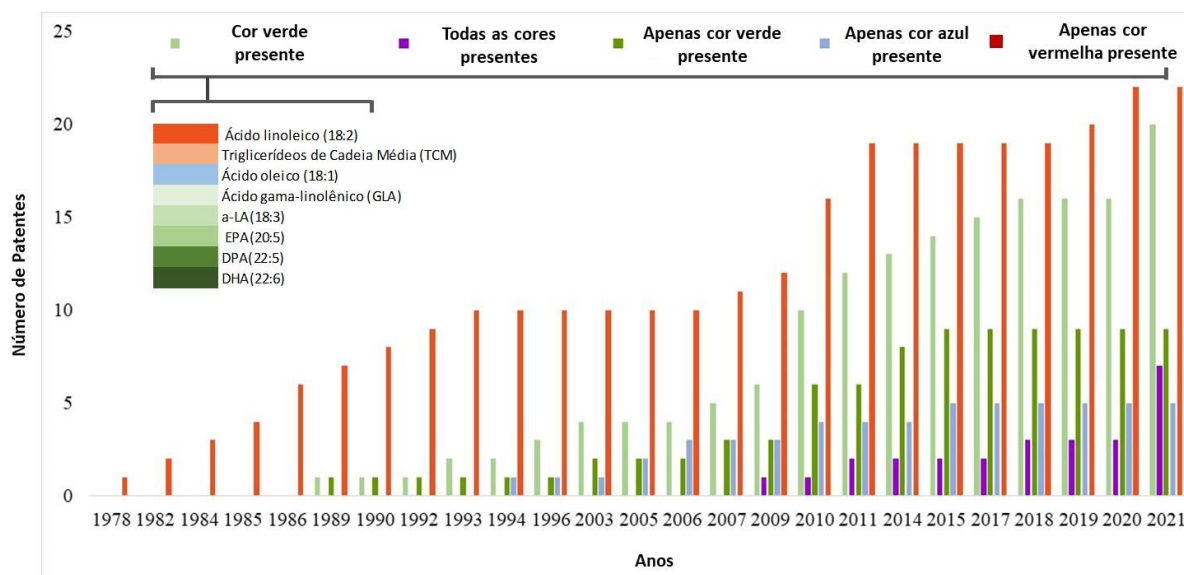
O desenvolvimento de emulsões lipídicas a partir de óleo de algas (microalgas como *Cryptocodinium cohnii*) foi observado (JEANNIN LAURENT; HECQ JULIEN, 2018). O óleo extraído da espécie de microalga marinha *Cryptocodinium cohnii* tem como principal componente de interesse nutricional o ácido graxo essencial - ácido docosahexaenoico (DHA - C22:6,  $\omega$ -3), representando cerca de 40% deste componente (FOOD STANDARDS USTRALIA NEW ZEALAND, 2003). Além do DHA, os principais ácidos graxos presente neste óleo são os ácidos oleico (~22%) e mirístico (~10%) (PANDE et al., 2013).

O desenvolvimento de emulsões lipídicas a partir de óleo extraído de fungos foi observado. Os inventores Puder e Bistrian (2007) são detentores da patente Formulações dietéticas e métodos para tratamento de inflamação e outros distúrbios, US8951550B2. A invenção se reporta ao campo de suplementos alimentares e a formulações para nutrição enteral ou parenteral total e prevenção de deficiência de ácidos graxos. Na invenção, o ácido araquidônico e o ácido graxo ômega-3 foram fornecidos por meio de óleo de peixe ou óleo fúngico. Os inventores Puder e Bistrian (2007) especificam que o ácido araquidônico está disponível comercialmente da Martek, Inc. como um derivado fúngico que contém 50% de ácido araquidônico. Os inventores Bourezg e Zouaoui et al. (2022) também utilizaram óleo de fungo como fonte de ácidos graxos essenciais. O fungo *Mortierella alpina* recebeu o nome ARASCO, que vem do nome inglês *ARA-rich Single Cell Oil*, caracterizado por ser fonte de ácido araquidônico (C20:4, n-6), podendo conter até 55% desse nutriente, sem a formação de ácido eicosapentaenoico (EPA) (PANDE et al., 2013). É constituído por uma mistura de mono- e triacilgliceróis, contendo em torno de 20% de ácido oleico (PANDE et al., 2013). ARA é um importante ácido graxo predominante nos fosfolipídios do cérebro humano e em outras membranas celulares importantes, como músculo e fígado (ÁLVAREZ; AKOH, 2016). É um precursor de compostos hormonais, como prostaglandinas e eicosanoides, e é responsável

pela síntese de novas proteínas nos tecidos e defesa contra o estresse oxidativo (FALK et al., 2017).

O resultado da análise da composição das emulsões lipídicas mostra uma variação significativa, Figura 16. O resultado da avaliação fornece uma visão geral detalhada da variabilidade da composição ao longo dos anos. É possível observar que o fornecimento de uma composição completa do ponto de vista dos ácidos graxos foi patenteado em 2009, a partir desse ano, observou-se um aumento nessa tendência, no ano de 2021, foram acumulados 7 depósitos de patentes com a composição mencionada.

Figura 16. Visão geral da variabilidade da composição dos óleos empregados ao longo dos anos



Fonte: autoria própria.

Há uma tendência em usar uma abordagem de mistura de óleos no processo de desenvolvimento de Emulsões Lipídicas aplicadas na Nutrição Parenteral. O uso de óleos mistos, de acordo com Mundi et al. (2017) é uma abordagem teórica e intuitivamente mais fisiologicamente semelhante ao consumo humano dietético normal. Os resultados de misturas de óleos até agora têm sido promissores, com alguns estudos mostrando testes de função hepática aprimorados, melhora em triglicerídeos, maior proporção de AGPI  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 e maior  $\alpha$ -tocoferol, embora os dados sejam de pequenos ensaios de curto prazo. Estudos maiores de longo prazo são necessários para garantir que esses benefícios teóricos levem a uma melhora significativa nos resultados clínicos.

Apesar da vantagem de fornecer uma composição mais completa do ponto de vista de ácidos graxos, considerando a mistura de diferentes óleos. As formulações alternativas disponíveis ainda apresentam desvantagens. Segundo Lucchinetti et al. (2022) e Holtzhauer (2022) o uso de algas, krill ou óleos de peixe para emulsão são insustentáveis devido à sobrepesca dos oceanos e apresentam o risco de exposição a toxinas ambientais lipossolúveis

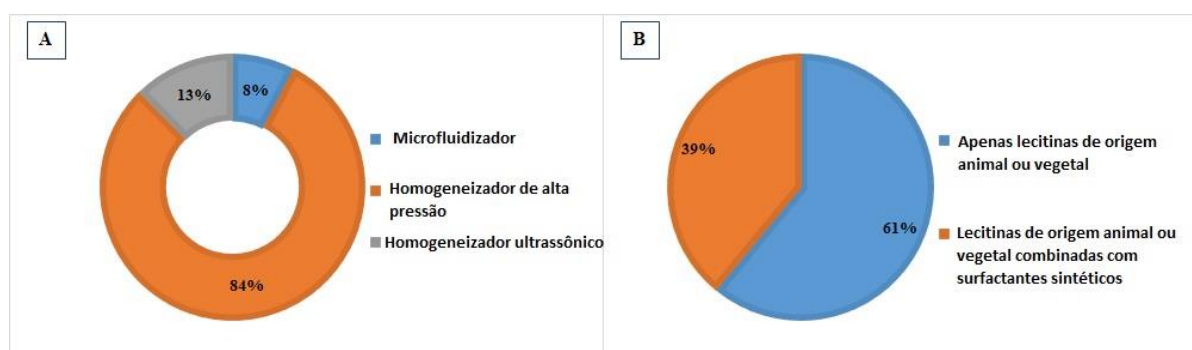
que se acumulam na cadeia alimentar. Em vista desses aspectos, alguns autores, incentivaram o desenvolvimento de emulsões lipídicas para aplicação na nutrição parenteral a partir do uso exclusivo de óleos vegetais em vez de algas, krill ou óleos de peixe. Vale destacar, que emulsões compostas exclusivamente por óleos vegetais são mais sustentáveis em relação à sobrepesca dos mares e apresenta menor risco de exposição a toxinas marinhas bioacumuladas. Como mencionado por Madigan et al. (2012), estão presentes toxinas como dioxina, mercúrio e radionuclídeos.

#### 4.1.4 Método de fabricação aplicado e composição de materiais de partida de emulsões lipídicas para nutrição parenteral

Nesta seção, discutimos o método aplicado de fabricação e composição de materiais de partida de emulsões lipídicas aplicadas na nutrição parenteral, assim como as diferenças nas patentes analisadas e as observações.

Das patentes depositadas, 46 patentes abordam aspectos do processo de desenvolvimento. Todas as patentes registradas, que mencionam o método de desenvolvimento, adotaram o método de emulsificação de alta pressão no processo de desenvolvimento. O método de homogeneização de alta pressão é o método mais comum de escolha na obtenção de emulsões, (84%), a Figura 17 mostra as patentes depositadas recentemente usando este método. A vantagem deste método é o alto rendimento e que são facilmente escaláveis, quando comparada com outros métodos, bem como é uma técnica de fabricação bem estabelecida na indústria (LI et al., 2018; WILSON et al., 2022).

Figura 17. Características das patentes incluídas. A- Método aplicado na fabricação de emulsões lipídicas; B- Tipo de surfactante aplicados no desenvolvimento das emulsões lipídicas



Fonte: autoria própria.

O segundo método mais utilizado foi o homogeneizador ultrassônico (13%). Observa-se que, apenas cinco patentes, Hasegawa e Tanaka, (1986a), Hasegawa e Tanaka, (1986b) Tanaka et al. (1987); Horrobin e Lindmark, (1990) e Tsuda et al. (1991) adotaram a possibilidade de utilizar o homogeneizador ultrassônico ou homogeneização de alta pressão

no processo de desenvolvimento. Segundo Czerniel et al. (2023) a ultrassonicação é um método comum de emulsificação de alta energia usado para estudos laboratoriais de pequena escala. Ainda segundo estes autores o fenômeno responsável pelos efeitos produzidos pelo ultrassom é a cavitação. A cavitação é caracterizada pela formação, crescimento e colapso de bolhas de ar em alta frequência, que culminam em gotículas primárias, que são quebradas em gotículas mais finas seguindo a intensidade da turbulência localizada e forças de cisalhamento. A técnica de ultrassonicação carece de escalabilidade industrial devido à elevada geração de calor e ambientes variáveis de alto cisalhamento produzindo um material polidisperso (WILSON et al., 2022).

O método menos utilizado é a microfluidização (8%), Figura 17A. De acordo com Esson e Mecozzi (2020), uma das principais vantagens da microfluidização sobre a homogeneização de alta pressão é que ela é menos propensa ao superaquecimento e entupimento do produto durante o processo de produção, tendo em vista que o microfluidizador opera a uma taxa de cisalhamento constante. Um outro ponto de que vale destacar é que a baixa perda de calor significa menores custos de produção e maior eficiência do processo. Além disso, o método de microfluidização fornece melhor repetibilidade devido à sua geometria constante (ESSON; MECOZZI, 2020; HAIDAR et al., 2017).

Conforme mencionado, apesar de todas as vantagens do processo, a microfluidização é o método menos comumente utilizado. O baixo uso do microfluidizador pode estar relacionado ao seu maior custo inicial. Observa-se que, apenas três patentes, Brito de la Fuente et al. (2014a), Brito de la Fuente et al. (2014b) e Lawrence et al. (2020) adotaram a possibilidade de utilização do microfluidizador no processo de desenvolvimento.

A escolha dos agentes emulsificantes é de extrema importância para garantir a estabilidade e o diâmetro do glóbulo da emulsão. As lecitinas são consideradas surfactantes mais seguros para administração parenteral, pois são biocompatíveis e biodegradáveis (FLOYD, 1999; MÜLLER et al., 2004).

As lecitinas podem ser de origem animal (gema de ovo) ou vegetal (soja) e podem apresentar em sua composição lipídios com grupos carregados negativamente. Conforme demonstrado na Figura 17B, a análise das patentes mostrou que todos os inventores optaram por empregar emulsificantes naturais em suas formulações, apenas lecitinas de origem animal ou vegetal (61%) e lecitinas de origem animal ou vegetal combinadas com surfactantes sintéticos (39%). Apenas lecitina de ovo usada para a fabricação (CAVAZZA, 1978; PARK, 1984; HASEGAWA et al., 1985; HASEGAWA; TANAKA, 1986a; HASEGAWA; TANAKA, 1986b; TANAKA et al., 1987; HORROBIN; LINDMARK, 1990; PUDER; BISTRAN, 2007; DRISCOLL, 2009; YU et al., 2014; HAN, 2014), lecitina de ovo e soja usada para a fabricação (MASCIOLI et al., 1984; LINDMARK; WENNERBERG, 1989; TSUDA et al., 1991; MASAKI et al., 1992; SOMMERMEYER; WEIDLER, 1993; ROZEN; SHOCHAT, 2004; SHAMSUDDIN; YUSUF, 2005; BRITO DE LA FUENTE et al., 2014a), lecitina de ovo ou soja usada para a fabricação (BLACKBURN et al., 1984) e fosfolipídios de gema de ovo e (colesterol e/ou palmitato de sódio) (NIEMANN; NEHNE, 1981); Fosfolipídio de soja, fosfolipídio de gema, colesterol, poloxâmero 188 (CHEN et al., 2009).

O colesterol é um emulsificante de água em óleo. Portanto, em formulações de óleo em água, ele é usado apenas como um cosurfactante. A adição de colesterol ajuda a melhorar a estabilidade das nanoemulsões (ELSEWEDY et al., 2021).

Por outro lado, apesar da preferência por surfactantes de origem natural, os sintéticos são importantes agentes auxiliares para maior estabilidade da emulsão e, em geral, são aprovados pelos compêndios para uso parenteral. Dentre os surfactantes sintéticos, o tipo mais comum utilizado nas formulações desenvolvidas são os não-iónicos, incluindo Tween 60 e Tween 80 (JANDACEK; VOLPENHEIN, 1985) e Poloxamer 188 (CHEN et al., 2009; JINGNAN; XIOARONG, 2010a; JINGNAN; XIOARONG, 2010b; JINGNAN; XIOARONG, 2010c; JINGNAN; XIOARONG, 2010d; JINGNAN; XIOARONG, 2010e; JINGNAN; XIOARONG, 2010f; JINGNAN; XIOARONG, 2010g). Comparados com seus equivalentes aniônicos, anfotéricos ou catiônicos, eles oferecem melhores vantagens em termos de estabilidade e compatibilidade. Eles exibem menos toxicidade e efeito hemolítico, são menos irritantes para as superfícies celulares e facilitam a manutenção de um pH próximo ao fisiológico (JIAO, 2008).

Os últimos tipos de emulsificantes aprovados pelo FDA em formulações intravenosas são surfactantes sintéticos aniônicos. Esses tipos de excipientes são conhecidos por melhorar a penetração celular (ANTUNES et al., 2007). Muitos estudos mostraram sua alta toxicidade e fortes propriedades líticas; no entanto, quando usados como co-surfactantes em combinação com emulsificantes não iônicos e fosfolipídios, a citotoxicidade é menor e as propriedades do sistema emulsificante são melhoradas (JUMAA; MÜLLER, 2000). Os mais comuns deste grupo são o ácido oleico (SOMMERMEYER; WEIDLER, 1993; BRITO DE LA FUENTE et al., 2021) e o oleato de sódio (BENSOUDA, 2006; BRITO DE LA FUENTE et al., 2014a; PUDER; GURA, 2017; BRITO DE LA FUENTE et al., 2021; BOUREZG et al., 2022).

Em relação à fase aquosa, ela pode conter conservantes, reguladores de pH e agentes de tonicidade. Todas as patentes depositadas que abordam aspectos do processo de desenvolvimento aplicaram Glicerol como agente de tonicidade e hidróxido de sódio como regulador de pH. Para obter a osmolaridade do produto próxima à osmolaridade sanguínea, a tonicidade das emulsões é normalmente ajustada com glicerol, na concentração de 2,25 - 2,5% (KHACHANE et al., 2015).

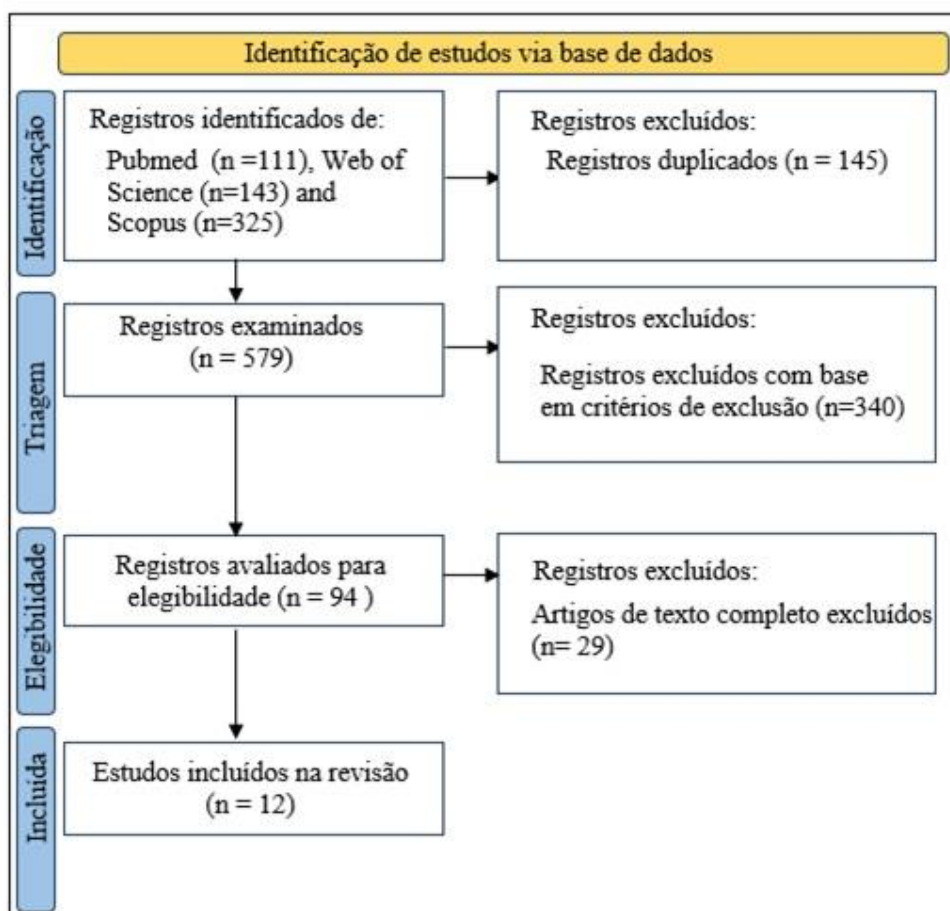
Outro fator importante é o ajuste do pH, que deve estar entre 7 e 7,5; o que normalmente ocorre com o auxílio de soluções de hidróxido de sódio (NaOH) e/ou ácido clorídrico (HCl). Esse ajuste do pH é justificado para garantir a compatibilidade fisiológica e evitar a hidrólise dos fosfolipídios presentes na emulsão, o que poderia causar instabilidade no sistema (BRUXEL et al., 2012). Essa faixa de pH também permite a ionização dos grupos fosfato da lecitina, estabilizando melhor a interface. Valores de pH abaixo de 5 resultam em diminuição da repulsão eletrostática das gotículas, promovendo a coalescência e o aumento do tamanho das gotículas (FLOYD, 1999). Além disso, os documentos de patentes analisados utilizaram como agente antioxidante principalmente o  $\alpha$ -tocoferol, mas não se limitando a este composto.

## 4.2 Segunda Fase – Revisão das evidências

### 4.2.1 Pesquisa bibliográfica

O resultado da avaliação das evidências científicas mais recentes sobre a aplicação de emulsão lipídica na nutrição parenteral identificou 579 artigos potencialmente relevantes. Após a remoção de 145 duplicatas, 434 títulos e resumos foram selecionados para congruência com os critérios de inclusão da revisão, o que resultou em 94 artigos sendo recuperados em texto completo e avaliados para elegibilidade. Um total de 65 revisões foram consideradas como atendendo aos critérios de inclusão e foram inseridas no processo de avaliação crítica. A avaliação crítica excluiu mais 53 revisões, deixando um total de 12 revisões para serem incluídas na revisão. Os resultados da estratégia de busca e avaliação estão resumidos na Figura 18.

Figura 18. Diagrama de fluxo PRISMA representando o processo de avaliação da revisão.



Fonte: autoria própria.

#### 4.2.2 Qualidade metodológica

No geral, a qualidade das revisões sistemáticas incluídas foi alta (Tabela 4), conforme orientado pelos métodos do JBI. Os artigos foram excluídos se não fossem atendidos (7 ou mais critérios atendidos). Os resultados da avaliação de qualidade para as 12 revisões restantes estão resumidos na Tabela 4.

*Tabela 4. Resultados da avaliação crítica dos estudos incluídos.*

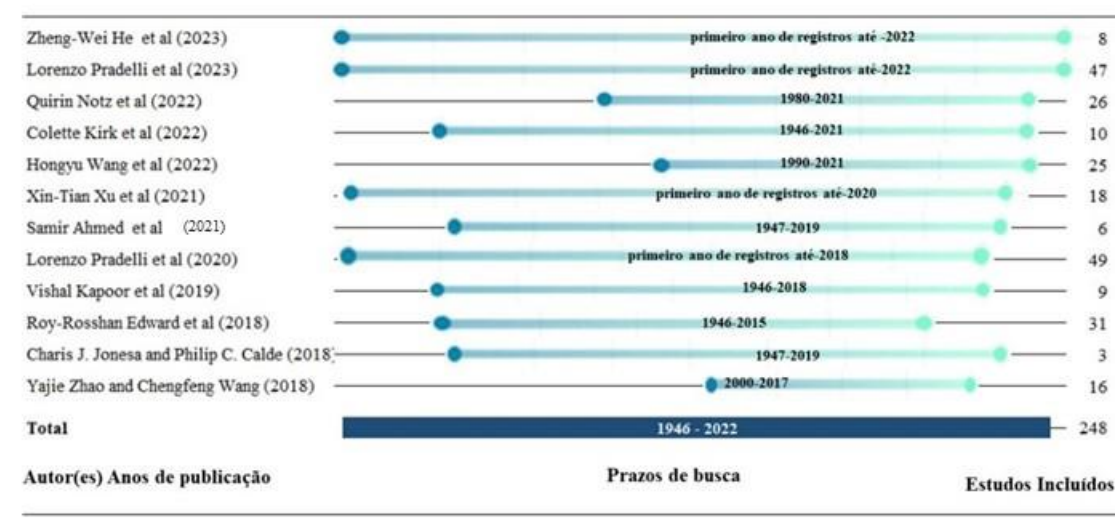
| AUTORES                | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Q7 | Q8 | Q9 | Q10 | Q11 |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|
| He et al. (2023)       | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | N   | N   |
| Pradelli et al. (2023) | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | N   | N   |
| Notz et al. (2022)     | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | N   | N   |
| Kirk et al. (2022)     | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y   | Y   |
| Wang et al. (2022)     | N  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | N   | N   |
| Xu et al. (2021)       | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | N   | N   |
| Ahmed et al. (2021)    | N  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | N   | N   |
| Pradelli et al. (2020) | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | N   | N   |
| Kapoor et al. (2019)   | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y   | Y   |
| Edward et al. (2018)   | N  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y   | Y   |
| Jones e Calde (2018)   | N  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | N   | N   |
| Zhao e Wang (2018)     | N  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | Y  | N   | N   |

*Y: Sim, N: Não, U: Pouco claro, Q1. A questão da revisão está clara e explicitamente declarada? Q2. Os critérios de inclusão foram apropriados para a questão da revisão? Q3. A estratégia de busca foi apropriada? Q4. As fontes e recursos usados para buscar estudos foram adequados? Q5. Os critérios para avaliar estudos foram apropriados? Q6. A avaliação crítica foi conduzida por dois ou mais revisores de forma independente? Q7. Houve métodos para minimizar erros na extração de dados? Q8. Os métodos usados para combinar estudos foram apropriados? Q9. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Q10. As recomendações para política e/ou prática foram apoiadas pelos dados relatados? Q11. As diretrizes específicas para novas pesquisas foram apropriadas?*

#### 4.2.3 Características das revisões incluídas

Doze artigos, incluindo cinco revisões sistemáticas (KIRK et al., 2022; AHMED et al., 2021; KAPOOR et al., 2019; EDWARD et al., 2018; JONESA; CALDE, 2018) e sete meta-análises (HE et al., 2023; PRADELLI et al., 2023; NOTZ et al., 2022; WANG et al., 2022; XU et al., 2021; PRADELLI et al., 2020; ZHAO; WANG. 2018), atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. Todos as revisões sistemáticas e meta-análises identificadas pesquisaram ensaio clínico randomizado (ECR) usando vários bancos de dados com datas de pesquisa de 1946 a 2022, Figura 19.

Figura 19. Características das revisões incluídas: A- Relação entre os períodos de busca e o número de estudos.



Fonte: autoria própria.

Todos os estudos foram publicados entre 2018 e 2023 e eram de dois continentes — Oceania (Ásia (China (quatro)) e Europa (Reino Unido (cinco), Alemanha (um) e Itália (dois))). Todas as revisões foram publicadas e em inglês. Desenhos de estudo incluídos (ECR, coorte prospectiva e transversal). Os doze artigos incluídos na revisão avaliaram um total de 248 estudos sendo (245 ECR, dois estudos de coorte prospectiva e um estudo transversal). Apenas uma revisão sistemática incluiu, além de sete ECR, dois estudos de coorte prospectiva e um estudo transversal (KIRK et al., 2022). O número de ECR incluídos (N) variou de 3 a 49, com tamanhos de amostra (n) de 110 a 3641.

Os autores de todas as revisões sistemáticas e meta-análises avaliaram a qualidade dos ECR incluídos usando o *Cochrane Risk of Bias*. Apenas quatro (HE et al., 2023; NOTZ et al., 2022; PRADELLI et al., 2020; PRADELLI et al., 2023) incluíram estudos usando a estrutura *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para avaliar a qualidade do corpo de evidências para cada resultado.

A idade média dos participantes variou de bebês a termo (idade gestacional de 37 semanas ou mais) e prematuros tardios (entre 34 semanas de gestação e 36 semanas e seis dias de gestação) a adultos de 57 anos.

As revisões sistemáticas e meta-análises incluídas examinaram uma ampla gama de intervenções para pacientes adultos e/ou pediátricos que receberam nutrição parenteral domiciliar ou pacientes hospitalizados. Duas revisões sistemáticas (KAPOOR et al., 2019; EDWARD et al., 2018) foram identificadas para populações pediátricas (bebês) e dez revisões sistemáticas (HE et al., 2023; PRADELLI et al., 2023; KIRK et al., 2022; NOTZ et al., 2022; WANG

et al., 2022; XU et al., 2021; AHMED et al., 2021; PRADELLI et al., 2020; JONES; CALDE, 2018; ZHAO e WANG 2018) para populações adultas.

#### **4.2.4 Os impactos das Emulsões lipídicas intravenosas e tipos de óleos no quadro clínico do paciente**

Os estudos identificados e incluídos na revisão geral avaliaram as emulsões lipídicas intravenosas em diferentes contextos e com diferentes resultados de interesse. Com base na análise dos resultados, foi possível identificar que todas as gerações de emulsões foram analisadas nos artigos incluídos.

De acordo com He et al. (2023) n-3 AGPI pode beneficiar pacientes submetidos à cirurgia hepática, melhorando a função hepática e certos indexadores clínicos e diminuindo os fatores de inflamação relacionados. Esses resultados estão alinhados com o estudo desenvolvido por Pradelli et al. (2023), cujo objetivo foi comparar e classificar os diferentes tipos e gerações de emulsões lipídicas intravenosas - com e sem óleo de peixe - em termos de sua eficácia na melhoria dos resultados clínicos em pacientes adultos hospitalizados. As emulsões lipídicas intravenosas com óleo de peixe podem ser qualquer combinação de óleo de peixe com um ou mais outros óleos. Nesse sentido, os autores concluem que as emulsões lipídicas intravenosas à base de óleo de peixe oferecem benefícios clínicos significativos em relação a todos os outros tipos de emulsões lipídicas intravenosas. Estando as emulsões lipídicas intravenosas à base de óleo de peixe classificadas em primeiro lugar em todos os resultados investigados. Para Notz et al. (2022), o óleo de peixe em combinação com a nutrição parenteral ou como tratamento independente pode ter o maior impacto clínico.

Por outro lado, em estudo conduzido por Kirk et al. (2022), os autores reforçam que, embora as emulsões lipídicas contendo azeite de oliva e/ou óleo de peixe sejam promissoras em relação à função hepática e aos perfis de ácidos graxos do sangue e das células. Os autores destacam que estudos adicionais são necessários antes de tirar conclusões definitivas sobre o valor clínico dessas emulsões.

Wang et al. (2022) conduziram uma revisão sistemática e meta-análise, cujo objetivo foi avaliar o efeito do fornecimento de nutrição contendo óleo de peixe em pacientes com sepse em comparação com a terapia nutricional padrão e, além disso, analisar os resultados potenciais que podem estar relacionados às diferentes vias de suplementação nutricional ((Nutrição Parenteral e nutrição enteral (NE). Os autores concluíram que a nutrição parenteral contendo óleo de peixe pode diminuir significativamente a mortalidade em pacientes com sepse. O óleo de peixe também diminuiu a duração da internação na UTI, internação hospitalar e suporte de ventilação mecânica. As evidências fornecidas por esta meta-análise não são suficientes. Portanto, essas conclusões devem ser tratadas com cautela. Mais ECR de alta qualidade precisa ser realizado para validar ainda mais as conclusões.

Outrossim, uma revisão sistemática e meta-análise cujo objetivo foi avaliar amplamente o efeito da emulsão lipídica SMOFlipid na função hepática, TG, marcadores inflamatórios e resultados clínicos após uso de curto prazo, conduzida por Xu et al. (2021)

concluía, que nenhum efeito nos níveis séricos de Interleucina-6 ou eventos adversos foram observados. Para pacientes adultos, a meta-análise indicou que o SMOFlipid pode ser benéfico para o fígado e propenso a prevenir a hiperlipidemia. O SMOFlipid também encurtou o tempo de internação hospitalar. Os autores recomendam que ECR maiores e de alta qualidade são necessários para fornecer evidências mais confiáveis para determinar se o SMOFlipid é mais eficaz em melhorar os resultados dos pacientes.

De acordo com Ahmed et al. (2021) pode haver benefícios no uso de emulsões lipídicas intravenosas alternativas às emulsões à base de óleo de soja em adultos que necessitam de Nutrição parenteral domiciliar (NPD), embora atualmente não haja evidências suficientes para determinar a superioridade de uma formulação sobre a outra. Mais e maiores ECR são necessários nessa área. Emulsões lipídicas contendo azeite de oliva ou óleo de peixe podem ser superiores ao óleo de soja puro em relação aos efeitos de longo prazo e um perfil alterado de ácidos graxos no sangue e nas células. Com base em dados de ensaios conduzidos até o momento, há diferenças modestas em resultados clinicamente relevantes (função hepática, eventos adversos) relatados entre diferentes emulsões lipídicas intravenosas em adultos que recebem nutrição parenteral domiciliar. No entanto, há poucos estudos para fazer uma conclusão definitiva sobre a superioridade de uma formulação sobre a outra e mais estudos maiores que investiguem múltiplos resultados relevantes (função hepática, inflamação, estresse oxidativo, deficiência de EFA) são necessários.

Conforme a revisão desenvolvida por Pradelli et al. (2020), os autores reforçam que NP enriquecida com ácidos graxos  $\omega$ -3 é benéfica, reduzindo o risco de infecção e sepse em 40% e 56%, respectivamente, e a duração da internação na UTI e no hospital em cerca de 2 dias. O fornecimento de emulsões lipídicas enriquecidas com  $\omega$ -3 deve ser preferido em relação às emulsões lipídicas padrão em pacientes com indicação para NP.

Com base na revisão desenvolvida Kapoor et al. (2019) não há dados suficientes de estudos randomizados para determinar com certeza o benefício potencial de qualquer emulsão lipídica, incluindo as emulsões contendo óleo de peixe em relação a outras emulsões lipídicas, para prevenção ou resolução de PNALD/colestase ou quaisquer outros resultados em bebês a termo e prematuros tardios com condições cirúrgicas subjacentes ou colestase. Não houve estudos em bebês sem condições cirúrgicas ou colestase. Mais pesquisas são necessárias para estabelecer o papel do óleo de peixe ou lipídios de outras fontes em emulsões lipídicas para melhorar PNALD/colestase e outros resultados clínicos em bebês a termo e prematuros tardios alimentados parenteralmente.

Em estudo desenvolvido por Edward et al. (2018), os autores reforçam que os ácidos graxos do sangue são influenciados pela natureza das emulsões lipídicas intravenosas usado em pacientes pediátricos hospitalizados. A maioria dos estudos sugere diferenças limitadas em resultados laboratoriais ou clínicos relevantes ou no crescimento em pacientes pediátricos que recebem diferentes emulsões lipídicas, embora vários estudos encontrem benefícios na inclusão de óleo de peixe ou azeite de oliva.

De acordo com Zhao e Wang (2018) a emulsão de ácido graxo ômega-3 no câncer gastrointestinal pode não apenas melhorar os indicadores pós-operatórios da função imunológica, reduzir a reação inflamatória e melhorar o efeito curativo pós-operatório, mas também melhorar a supressão imunológica induzida pela NP convencional ou tumor.

De acordo com Jones e Calde (2018) pode haver benefícios no uso de emulsões lipídicas intravenosas alternativas em vez de óleo de soja puro em adultos em uso de nutrição parenteral domiciliar. As emulsões lipídicas intravenosas alternativas podem exercer benefício clínico a longo prazo, conforme indicado pelo status antioxidante e perfis de FA, mas atualmente há muito poucos ECR para chegar a uma conclusão firme.

#### **4.3 Terceira Fase – Resultados experimentais**

##### **4.3.1 Inspeção visual**

A emulsão lipídica à base de óleo de gergelim a 10% foi desenvolvida com sucesso usando uma técnica de microfluidização. Estudos de estabilidade em tempo real sobre aspectos físicos foram realizados para confirmar que suas características atenderam aos requisitos da farmacopeia.

As emulsões lipídicas formuladas foram observadas quanto ao aspecto de separação de fases devido à coalescência ou formação de creme. Na análise de inspeção visual, todas as emulsões desenvolvidas apresentaram aparência homogênea e coloração branca leitosa, Figura 20.

Figura 20. (A) Análise visual da emulsão lipídica à base de óleo de gergelim 10% recém-preparada (0h) e (B) Análise visual da emulsão lipídica à base de óleo de gergelim 10% após 30 dias de preparação.



Fonte: autoria própria.

Quando armazenadas em temperatura ambiente, visualmente, não foi identificada separação física das fases nas emulsões desenvolvidas.

#### 4.3.2 Tamanho de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta

Os resultados do tamanho de partícula, do índice de polidispersão e do potencial zeta imediatamente após a preparação da emulsão, bem como 30 dias após sua preparação são apresentados na Tabela 5.

*Tabela 5. Resultados do tamanho de partícula, PDI e potencial zeta (imediatamente após a preparação e depois de 30 dias).*

| Formulações      | Tamanho de partícula (nm)              |                         | Índice de Polidispersão                |                         | Potencial Zeta (mV)                    |                         |
|------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------|
|                  | Imediatamente depois de preparada (D0) | Depois de 30 dias (D30) | Imediatamente depois de preparada (D0) | Depois de 30 dias (D30) | Imediatamente depois de preparada (D0) | Depois de 30 dias (D30) |
| F1               | 249.50 ± 0.85                          | 286.70 ± 2.11           | 0.11 ± 0.00                            | 0.10 ± 0.05             | -40.41 ± 0.22                          | -36.57 ± 0.30           |
| F2               | 308.60 ± 5.23                          | 268.73 ± 5.00           | 0.15 ± 0.01                            | 0.07 ± 0.06             | -41.67 ± 0.54                          | -46.78 ± 0.81           |
| F3               | 281.95 ± 2.62                          | 266.73 ± 3.29           | 0.03 ± 0.02                            | 0.01 ± 0.01             | -40.39 ± 1.04                          | -37.90 ± 0.62           |
| F4               | 351.40 ± 2.97                          | 285.97 ± 2.80           | 0.05 ± 0.05                            | 0.09 ± 0.01             | -34.62 ± 1.04                          | -40.09 ± 0.37           |
| F5               | 302.70 ± 8.20                          | 313.93 ± 3.99           | 0.04 ± 0.03                            | 0.04 ± 0.03             | -36.94 ± 0.56                          | -31.89 ± 0.22           |
| F6               | 309.05 ± 1.10                          | 310.00 ± 3.00           | 0.03 ± 0.01                            | 0.11 ± 0.09             | -39.55 ± 1.23                          | -44.22 ± 0.61           |
| F7               | 230.40 ± 1.84                          | 298.77 ± 2.45           | 0.03 ± 0.03                            | 0.11 ± 0.08             | -39.77 ± 3.45                          | -36.77 ± 0.80           |
| F8               | 311.50 ± 4.67                          | 313.13 ± 1.04           | 0.03 ± 0.02                            | 0.05 ± 0.03             | -34.25 ± 0.88                          | -40.14 ± 1.57           |
| F8               | 311.50 ± 4.67                          | 313.13 ± 1.04           | 0.03 ± 0.02                            | 0.05 ± 0.03             | -34.25 ± 0.88                          | -40.14 ± 1.57           |
| R <sup>2</sup> % | 74.71                                  | 73.53                   | 95.83                                  | 65.77                   | 99.97                                  | 99.91                   |

*Os dados são apresentados como média ± desvio padrão; n = 8; LE = Lecitina de ovo; PR = Pressão e CL = Ciclo.*

Os modelos propostos para variáveis de respostas foram adequados, uma vez que apresentaram altos níveis de R<sup>2</sup>%. O tamanho de partícula para as emulsões lipídicas formuladas a 10% variou de F7- (230,40 ± 1,84) a F4- (351,40 ± 2,97) nm imediatamente após a preparação e F3- (266,73 ± 3,29) a F8- (313,93 ± 1,04) nm após 30 dias. Embora o armazenamento a 25 °C tenha causado alterações no tamanho de partícula, ele ainda estava dentro da faixa recomendada para emulsões lipídicas intravenosas, sendo o valor preconizado menor que 500nm (PHARMACOPEIA, 2011).

Os autores Amran et al. (2019) observaram que menores valores de tamanhos de partículas com quantidade de lecitina adicionada a 1,2 g. O uso de 1,2 g de lecitina é capaz de estabilizar emulsões lipídicas intravenosas a 10% e 20%. A maioria das emulsões lipídicas intravenosas disponíveis no mercado direcionadas para aplicadas na nutrição parenteral que foram desenvolvidas a 10% e 20% usam 1,2 g de lecitina de ovo como emulsificante (ALAYOUBI et al., 2015), a citar Intralipid<sup>®</sup> composta por óleo de soja, Lipofundina<sup>®</sup> composta por óleo de soja e TCM, Clinoleic<sup>®</sup> composta por óleo de soja e azeite de oliva, SMOF<sup>®</sup>

composta por óleo de soja, azeite de oliva, TCM e óleo de peixe (GOMIS, 2017). Outrossim, as emulsões lipídicas intravenosas desenvolvidas a 20% com 1,2 g de lecitina também causariam uma depuração mais eficiente de triglicerídeos tendo em vista a sua menor proporção fosfolípido-triglicerídeo, quando comparada a EL a 10% (SALAMA et al., 2015).

A homogeneidade e a distribuição do tamanho das gotas das emulsões formuladas foram avaliadas por meio do índice de polidispersão. Neste estudo, o PDI das emulsões desenvolvidas variou de F6  $0,03 \pm 0,01$  a F2  $0,15 \pm 0,01$  imediatamente após a preparação e F3  $0,01 \pm 0,01$  a F1  $0,11 \pm 0,09$  após 30 dias de armazenamento a 25 °C (Tabela 5). Os valores considerados adequados de PDI para emulsões lipídicas intravenosas devem estar em uma faixa de 0,00 a 0,25 (ZAINOL et al., 2012; AMRAN et al. 2019). De acordo com Müller et al. (2004) de modo geral, o valor de PDI para emulsões parenterais deve ser menor ou igual a 0,25. Portanto, todas as emulsões formuladas estavam dentro da faixa desejável.

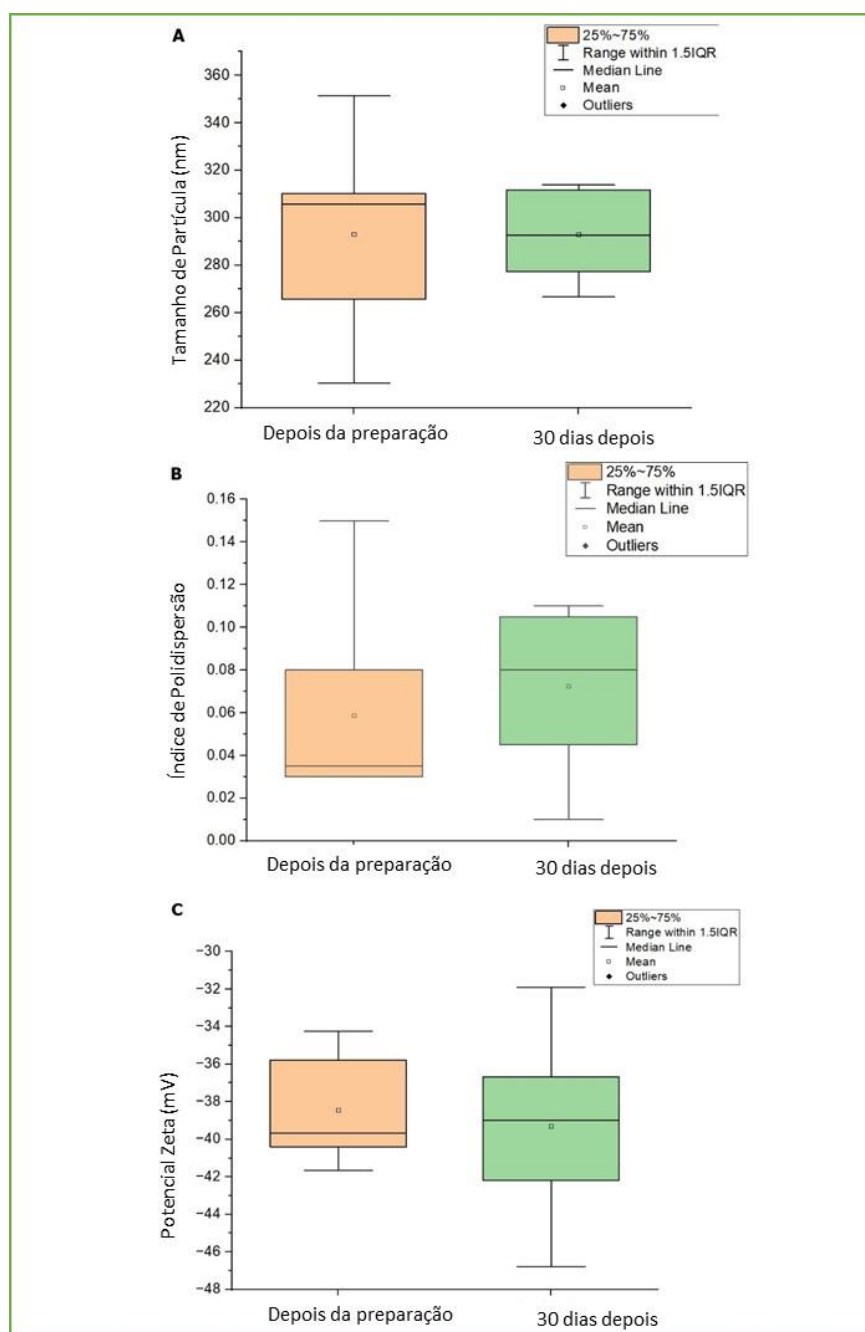
Para investigar a estabilidade da emulsão após 30 dias de preparação, os valores médios de dois grupos foram comparados: i) aqueles em que parâmetros como tamanho médio de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta foram medidos imediatamente, e ii) aqueles em que esses parâmetros foram medidos após 30 dias. Um teste t de *Student* com 5% de significância, assumindo variâncias iguais (conforme determinado por um teste F anterior), foi aplicado a cada grupo. Os resultados apresentados na Tabela 6 não mostram diferença estatisticamente significativa entre os valores determinados imediatamente após a preparação e aqueles avaliados após 30 dias, uma vez que os valores t calculados foram menores do que os valores t críticos a 5% de significância.

*Tabela 6. Resultados da análise estatística do tamanho de partícula, PDI e potencial zeta (imediatamente após a preparação e depois de 30 dias).*

| Tamanho de partícula (nm) |                                 | Índice de Polidispersão |                                 | Potencial Zeta (mV)    |                                 |
|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| t-valor<br>(calculado)    | t-crítico<br>( $\alpha = 5\%$ ) | t-valor<br>(calculado)  | t-crítico<br>( $\alpha = 5\%$ ) | t-valor<br>(calculado) | t-crítico<br>( $\alpha = 5\%$ ) |
| 3.26                      | 4.28                            | -0.78                   | 1.78                            | -0.70                  | 1.78                            |

Os gráficos *Box-Plot* da Figura 21 mostram a variabilidade dos dados quando cada parâmetro é comparado. Para cada parâmetro medido, não houve diferença estatisticamente significativa na variabilidade dos dados.

Figura 21. Gráficos Box-Plot mostrando a variabilidade das propriedades de cada emulsão, como A) Tamanho de partícula (nm); B) índice de polidispersão e C) Potencial Zeta (mV), quando medido imediatamente após a preparação e após 30 dias.



Fonte: autoria própria.

A estabilidade de longo prazo da emulsão desenvolvida foi medida pelo potencial zeta. De acordo com Marín-Quintero et al. (2013), as emulsões são consideradas estáveis quando apresentam valores absolutos de potencial zeta maiores que  $\pm 25$  mV. Os valores de potencial zeta para emulsão lipídica intravenosa normalmente variam entre -30 a -50 mV (CHEONG et al., 2016). Um valor mínimo de -30 mV é necessário para ter uma repulsão eletrostática

suficiente entre as gotículas para manter a estabilidade física e evitar que ocorra coalescência (CHEONG; NYAM, 2016; MÜLLER et al., 2012; ZAINOL et al., 2012).

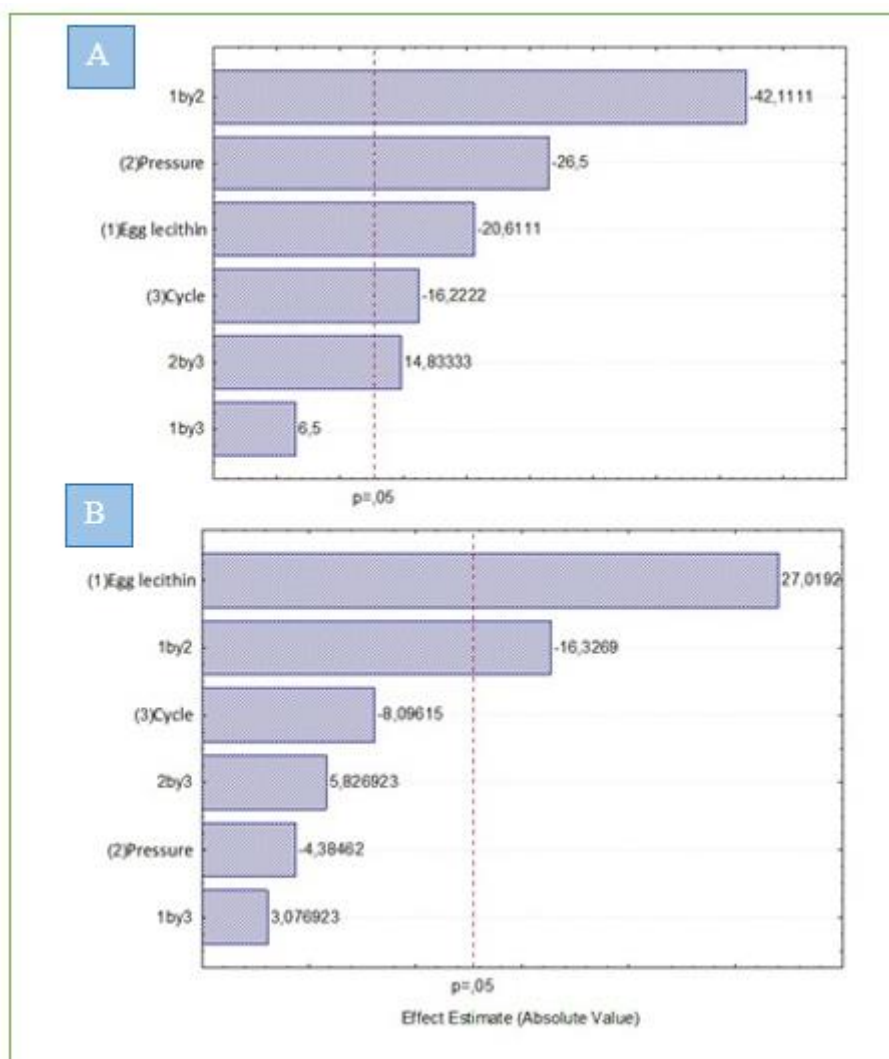
Enquanto isso, um potencial zeta maior que -60 mV indica uma boa estabilidade a longo prazo (MÜLLER et al., 2012). O intervalo de valores do potencial zeta das emulsões preparadas no presente estudo foi de F8 ( $-34,25 \pm 0,88$ ) a F2 ( $-41,67 \pm 0,54$ ) mV imediatamente após a preparação e F5 ( $-31,89 \pm 0,22$ ) a F2 ( $-46,78 \pm 0,81$ ) mV após 30 dias de armazenamento a 25 °C (Tabela 5) e nenhuma separação ocorreu. Isso pode ser devido à carga negativa dos fosfolipídios que criam uma repulsão mútua entre as gotículas da emulsão. Este ambiente mantém as gotículas separadas e estabiliza a emulsão (STAVEN et al., 2015).

O diagrama de Pareto apresentado na Figura 22, indica a significância dos resultados, com 95% de confiança, representado pela linha tracejada vermelha, correspondente ao valor de  $p=0,05$ . As alturas das barras correspondem aos resultados dos efeitos das variáveis e em ordem decrescente. As variáveis que apresentam valores positivos indicam que o aumento de seus níveis é proporcional ao aumento da variável dependente (resposta), e para valores negativos ocorre o inverso.

De acordo com o diagrama de Pareto as variáveis independentes Pressão (-26,5), Lecitina (-20,61) e Ciclo (-16,22) tiveram um efeito negativo significativo no potencial zeta imediatamente após a preparação. A PR (-4,38) e o CL (-8,09) permanecem com um efeito negativo significativo no potencial zeta após 30 dias. Por outro lado, após 30 dias, a lecitina (LE) (+27,01) começa a ter um efeito positivo significativo, indicando que o potencial zeta aumenta quando o fator (LE) aumentam (Figura 22).

A interação Lecitina (LE) × Pressão (PR) teve um efeito negativo significativo no potencial zeta imediatamente após a preparação ( $-42,11$ ) e após 30 dias ( $-16,35$ ), indicando que o potencial zeta diminuiu quando ambos os fatores aumentaram. Os autores Mirković et al. (2017) observaram que o número de ciclos de homogeneização tem um efeito positivo imediatamente após a preparação. No entanto, após o armazenamento por 10 dias, esse efeito diminuiu e, após 30 dias, tornou-se negativo (-), ou seja, um número maior de ciclos de homogeneização fornece um valor menor do potencial zeta.

Figura 22. Diagramas de Pareto para o potencial zeta na formulação depois de preparada (D0) (A) e o potencial zeta (mV) 30 dias depois (B).



Fonte: autoria própria.

### 4.3.3 Valores do pH

Segundo Kaur et al., (2017), a estabilidade física da emulsão lipídica também pode ser afetada pelo valor do pH. Dessa forma, pode-se afirmar que o valor do pH é um parâmetro extremamente importante que caracteriza a qualidade e estabilidade da emulsão parenteral. O valor de pH é influenciado pelo processo de esterilização, presente na fase de desenvolvimento. É possível observar na Tabela 7 um declínio no valor de pH de todas as formulações após o processo de esterilização. A Farmacopeia da USP define a faixa de valores do pH de (6 – 9), dentro da qual as emulsões lipídicas intravenosas são consideradas estáveis e viáveis a aplicação que se propõe (DRISCOLL, 2006).

Tabela 7. Os valores de pH das emulsões (antes da esterilização, após a esterilização e após 30 dias).

| Formulações      | Antes da esterilização | Depois da Esterilização | Depois de 30 dias |
|------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| F1               | 8.43 ± 0.00            | 7.93 ± 0.14             | 7.07 ± 0.01       |
| F2               | 7.78 ± 0.00            | 7.40 ± 0.07             | 6.73 ± 0.07       |
| F3               | 7.62 ± 0.00            | 7.47 ± 0.05             | 6.65 ± 0.02       |
| F4               | 7.02 ± 0.00            | 6.40 ± 0.09             | 6.06 ± 0.03       |
| F5               | 8.15 ± 0.07            | 7.43 ± 0.01             | 7.81 ± 0.02       |
| F6               | 7.60 ± 0.06            | 6.87 ± 0.06             | 4.89 ± 0.06       |
| F7               | 7.51 ± 0.08            | 6.86 ± 0.06             | 6.07 ± 0.10       |
| F8               | 7.35 ± 0.08            | 6.44 ± 0.00             | 4.75 ± 0.03       |
| R <sup>2</sup> % | 99.07                  | 97.81                   | 67.41             |

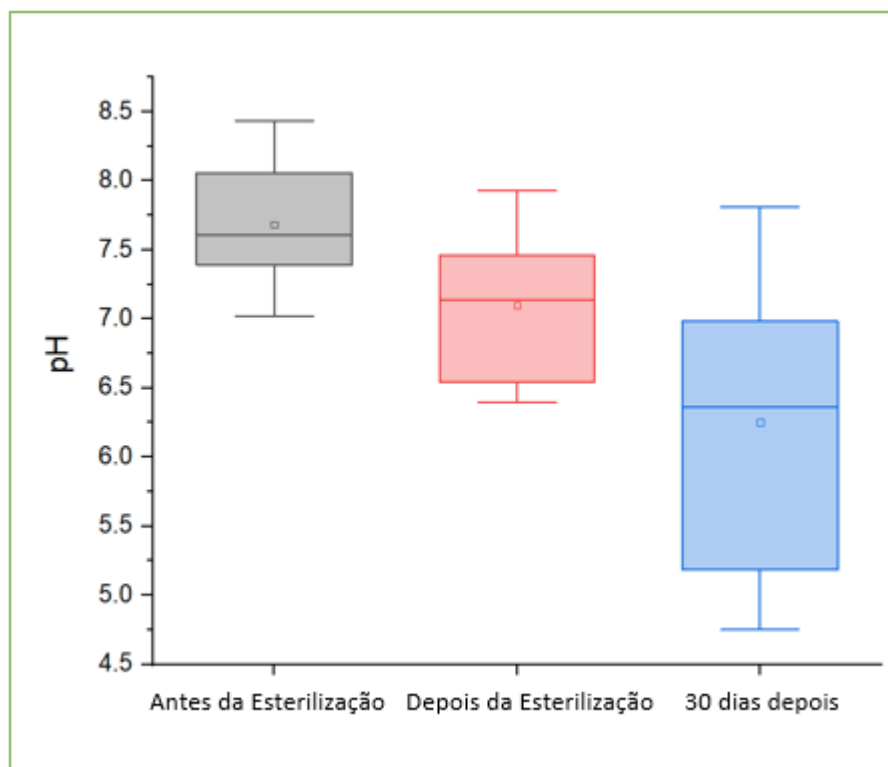
| Análise estatística |    |                    |                        |                     |         |
|---------------------|----|--------------------|------------------------|---------------------|---------|
| Fonte de variação   | DF | Soma dos quadrados | valor quadrático médio | Valor F (F-crítico) | p<0.05  |
| Modelo              | 2  | 8.23               | 4.13                   | 7.81 (3.47)         | 0.00291 |
| Erro                | 21 | 11.1               | 0.529                  |                     |         |
| Total               | 23 | 19.4               |                        |                     |         |

Fonte: Autoria própria. Nota: Df: grau de liberdade.

A faixa de valores do pH das emulsões lipídicas formuladas imediatamente após a preparação foi de F8 (6,44 ± 0,00) a F1 (7,93 ± 0,14). Vale destacar que os valores estão dentro da faixa do valor do pH aceita para emulsão lipídica intravenosa que é entre 6 a 9 (ANEZ-BUSTILLOS et al., 2016). A administração de injetáveis fora da faixa recomendada pode produzir dores, inflamações e lesões nos tecidos e endotélis (JAMI, 2019).

Para investigar diferenças estatisticamente significativas entre os valores de pH antes da esterilização, após a esterilização e após 30 dias, a Análise de Variância (ANOVA, p < 0,05) foi aplicada aos dados experimentais. Os resultados da Tabela 7 indicaram uma diferença significativa entre os valores de pH no nível de significância de 5%, pois o valor F calculado (7,81) excedeu o valor F crítico (3,47). Além disso, o valor p (0,00291) ficou abaixo do limite de 0,05 para teste de hipóteses. O *Box-Plot* apresentado na Figura 23 mostra uma diminuição significativa no pH após 30 dias de esterilização. Os valores experimentais da Tabela 7 mostraram que mudanças significativas foram detectadas nos valores de pH de duas formulações desenvolvidas (F6 e F8) após 30 dias de armazenamento a 25 °C (Tabela 7). Essas formulações não atendem aos critérios da farmacopeia para aplicação parenteral.

Figura 23. Diagrama de Box-Plot para os valores do pH medido na emulsão lipídica após diferentes condições (antes da esterilização, depois da esterilização e 30 dias depois).



Fonte: autoria própria.

É importante mencionar que ambas as formulações foram desenvolvidas com valores máximos de lecitina em sua composição. De acordo com Gong et al. (2016) a lecitina pode sofrer um processo de hidrólise, como produto da hidrólise são liberados ácidos graxos livres. Nesse sentido, os ácidos graxos livres produzidos pela lecitina hidrolisada podem ter diminuído o valor de pH das emulsões formuladas.

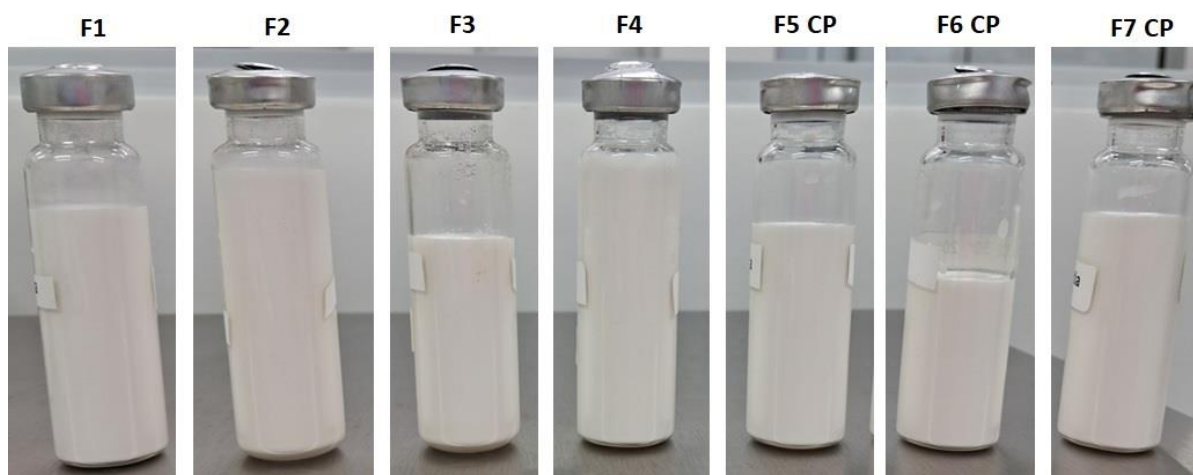
Os resultados obtidos com a condução da terceira fase deste estudo (piloto), indicou que a formulações desenvolvidas com menor concentrações de lecitina atendem aos requisitos da farmacopeia para os parâmetros investigados. Portanto, a concentração da lecitina adotada da quarta fase, foi fixada em 1,2g de lecitina, corroborando com Salama et al., (2015). Além disso, as faixas de pressão e ciclo adotadas no estudo piloto produziram formulações que atenderam os parâmetros de estabilidade conforme a Farmacopeia. Portanto, estas condições fundamentaram a condução da quarta fase, que será apresentada a seguir.

## 4.4 Quarta Fase – Resultados experimentais

### 4.4.1 Caracterização da emulsão lipídica

A emulsão lipídica à base de óleo de gergelim, óleo de linhaça e óleo de amendoim a 20% foi desenvolvida com sucesso. A análise de inspeção visual foi realizada em todas as emulsões desenvolvidas. Os resultados da inspeção visual indicaram que todas as emulsões eram homogêneas com aparência branca leitosa, Figura 24.

*Figura 24. Análise visual da emulsão lipídica à base de óleo de linhaça, gergelim e amendoim 20% imediatamente após a preparação.*



*Fonte: autoria própria. Nota: F5CP; F6 CP F7 CP correspondem ao Ponto central.*

As emulsões desenvolvidas apresentaram tamanho de partícula (nm) de F4 (197,47) a F1 (292,47), índice de polidispersão de F2 (0,06) a (F3 0,11), potencial zeta (mV) de F4 (-26,42) a F7 (-40,92) e valores de pH de F6 (7,87) a F1 (8,56), após a esterilização (Tabela 8). De acordo com os critérios listados no Capítulo USP <729> (DRISCOLL, 2007), as emulsões lipídicas desenvolvidas no presente estudo estão em conformidade com os requisitos para uma emulsão lipídica intravenosa, tendo em vista que os atributos críticos de qualidade estão inseridos na faixa adequada: Tamanho de partícula menor que 500nm; PDI até 0,25; potencial zeta valores absolutos superiores a  $\pm 25$  mV; valores de pH (6 – 9).

Os resultados do planejamento experimental realizado são apresentados na Tabela 8, e conforme pode ser observado os modelos propostos para variáveis dependentes foram adequados, pois apresentaram elevados níveis de  $R^2$  %. O teste de curvatura resultou em um valor F significativo ( $p < 0,05$ ), apenas para os valores de potencial zeta e pH, indicando que estes modelos não são suficientemente precisos para prever estas respostas, direcionando que o efeito quadrático seria mais apropriado. Desse modo, seria necessário estender o delineamento experimental para um composto rotacional central.

*Tabela 8. Resultados do tamanho de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta e valores do pH das formulações imediatamente após a preparação.*

| Formulações       | Tamanho médio de partícula (nm) | Índice de Polidispersão | Potencial zeta (mV) | pH Depois da Esterilização |
|-------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------------|
| F1                | 292,47±1,67                     | 0,09±0,06               | -39,57 ± 0,84       | 8,56±0,06                  |
| F2                | 252,10±3,83                     | 0,06±0,02               | -27,59 ± 1,63       | 8,19±0,01                  |
| F3                | 227,33±6,33                     | 0,11±0,06               | -38,37 ± 1,63       | 7,98±0,03                  |
| F4                | 197,47±5,52                     | 0,11±0,02               | -26,42 ± 0,73       | 7,91±0,01                  |
| F5 CP*            | 234,13±4,06                     | 0,10±0,02               | -39,89 ± 0,21       | 7,92±0,01                  |
| F6 CP*            | 236,67±3,30                     | 0,08±0,01               | -38,92 ± 0,13       | 7,87±0,01                  |
| F7 CP*            | 238,13±8,22                     | 0,10±0,02               | -40,92 ± 1,24       | 7,89±0,00                  |
| <b>Preditores</b> |                                 |                         |                     |                            |
| <b>Intercepto</b> | 242.34                          | 0.09                    | -32.91              | 8.16                       |
| PR                | -29.94                          | 0.01                    | 0.46                | -0.21                      |
| CL                | -17.55                          | 0.01                    | 6.36                | -0.11                      |
| PR.CL             | 2.65                            | -0.00                   | 0.03                | 0.07                       |
| CT                | -6.03                           | 0.00                    | -6.77**             | -0.26**                    |
| R <sup>2</sup> %  | 99.83                           | 86.27                   | 98.85               | 99.66                      |

*Os dados são apresentados como média ± desvio padrão; n = 7; \* = valor F, p < 0,05; CT - curvatura; PR = pressão e CL = ciclo; CP\*-Ponto central.*

Os diagramas de Pareto e superfícies de resposta estão apresentados abaixo (Figura 25 a Figura 28) para as respostas avaliadas no planejamento experimental.

A análise da influência das variáveis independentes Pressão e Ciclo no tamanho de partícula indicaram que a diminuição da Pressão (-29,5852) e do Ciclo (-17,348) são inversamente proporcionais aos valores de tamanho de partícula e a Pressão é o fator de maior influência nesse sistema. Nesse sentido, a diminuição da pressão aumenta o tamanho de partícula, Figura 25A. Peng et al. (2015) formularam e caracterizaram emulsões lipídicas à base de óleo de soja e TCM e encontraram valores de tamanho de partícula que variaram de (162,4 a 284,2nm) e ainda constataram que o aumento da pressão de homogeneização é uma forma eficaz de reduzir o tamanho das partículas.

Além disso, o tamanho de partícula de todas as formulações desenvolvidas foi inferior 500nm. Portanto, de acordo com Aboofazeli, (2010), Singh et al., (2017) e Anand et al., (2020) formulações desenvolvidas no presente estudo são caracterizadas como nanoemulsões.

Vale destacar que no presente estudo não houve a presença do fenômeno de superprocessamento, indicando que os valores de pressão e ciclos aplicados no processo de desenvolvimento foram apropriados. De acordo com Jafari et al. (2008) o superprocessamento é caracterizado quando ocorre um aumento no tamanho de partícula

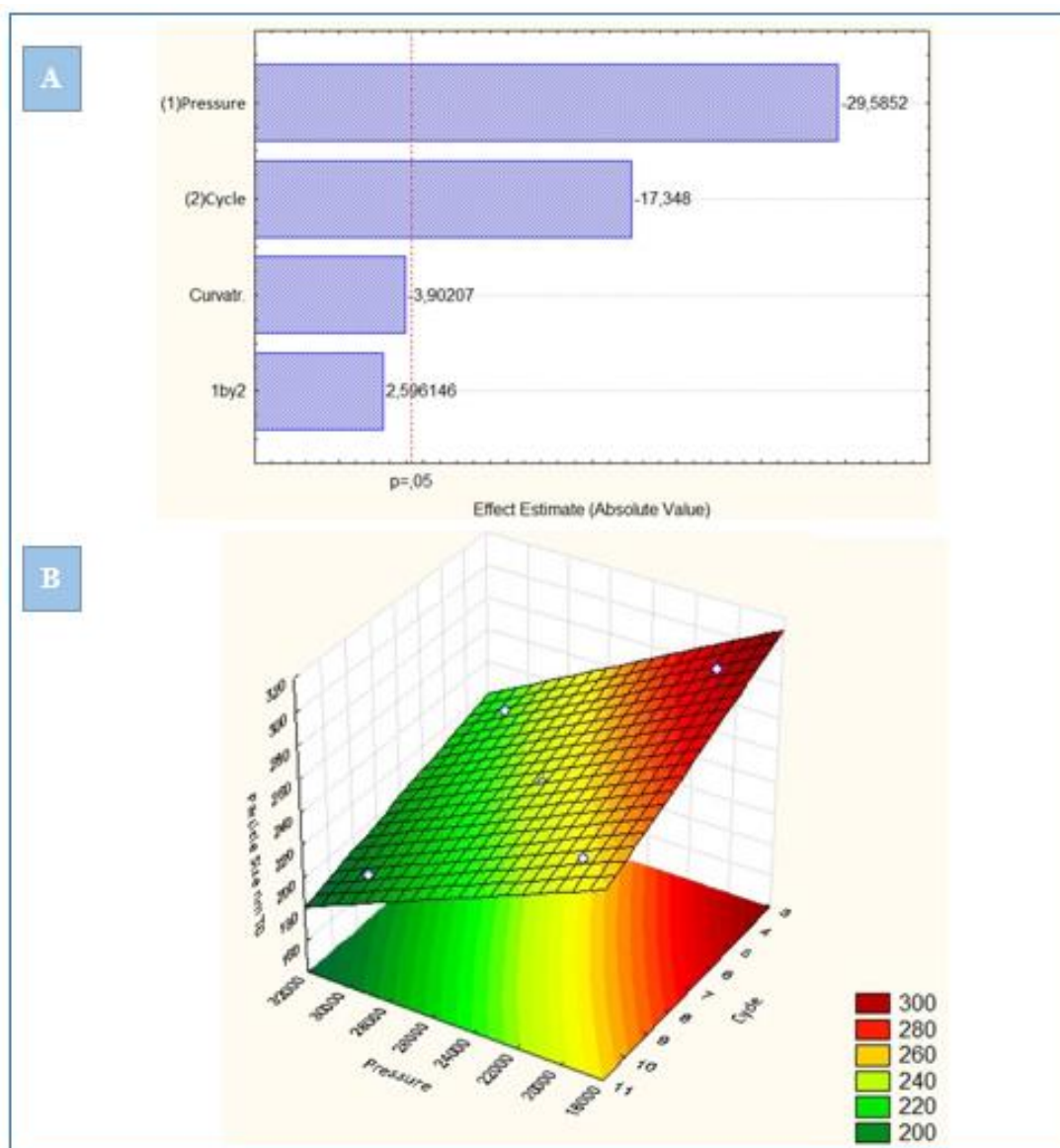
das emulsões frente a uma elevada pressão de homogeneização e elevados números de recirculação (ciclos). Pressões ultra-altas não beneficiam a eficiência da emulsificação devido às altas taxas de recoalescência (JAFARI et al., 2008; JAFARI et al., 2007; QIAN; MCCLEMENTS, 2011).

É importante mencionar que o tamanho das partículas das emulsões é o resultado do equilíbrio entre a quebra das gotas e a recoalescência (JAFARI et al., 2008). Entre a formação de novas gotículas e o seu subsequente encontro com gotículas circundantes, surfactantes adsorvem na interface criada para evitar sua recoalescência. Se a escala de tempo de absorção do surfactante for maior que a escala de tempo de colisão, a nova interface não será completamente coberta e isso levará à recoalescência. Isso significa que embora a entrada de energia durante a emulsificação tenha sido aumentada, as emulsões obtidas apresentam um tamanho de partícula maiores em vez dos tamanhos menores esperados (JAFARI et al., 2008).

Por meio das superfícies de resposta é possível observar dois fatores de forma simultânea. Assim, é possível analisar suas interações e a relação com a variável de resposta. Desta forma, a superfície de resposta (Figura 25B) apresentou os maiores valores de tamanho de partícula concentrados no canto inferior a direita. Isso pode ser compreendido devido o valor de tamanho de partícula aumentar à medida que o número de recirculações de homogeneização diminui.

Nesse sentido, de acordo com Peng et al., (2015) tanto a pressão de homogeneização quanto a recirculação precisavam ser avaliadas, e a recirculação adequada pode produzir valores adequados de tamanho de partícula.

Figura 25. Diagrama de Pareto para o tamanho de partícula (A) e Gráfico tridimensional da superfície de resposta gerada para as interações das variáveis independentes (Pressão e Ciclo) sobre a variável dependente tamanho de partícula (B).

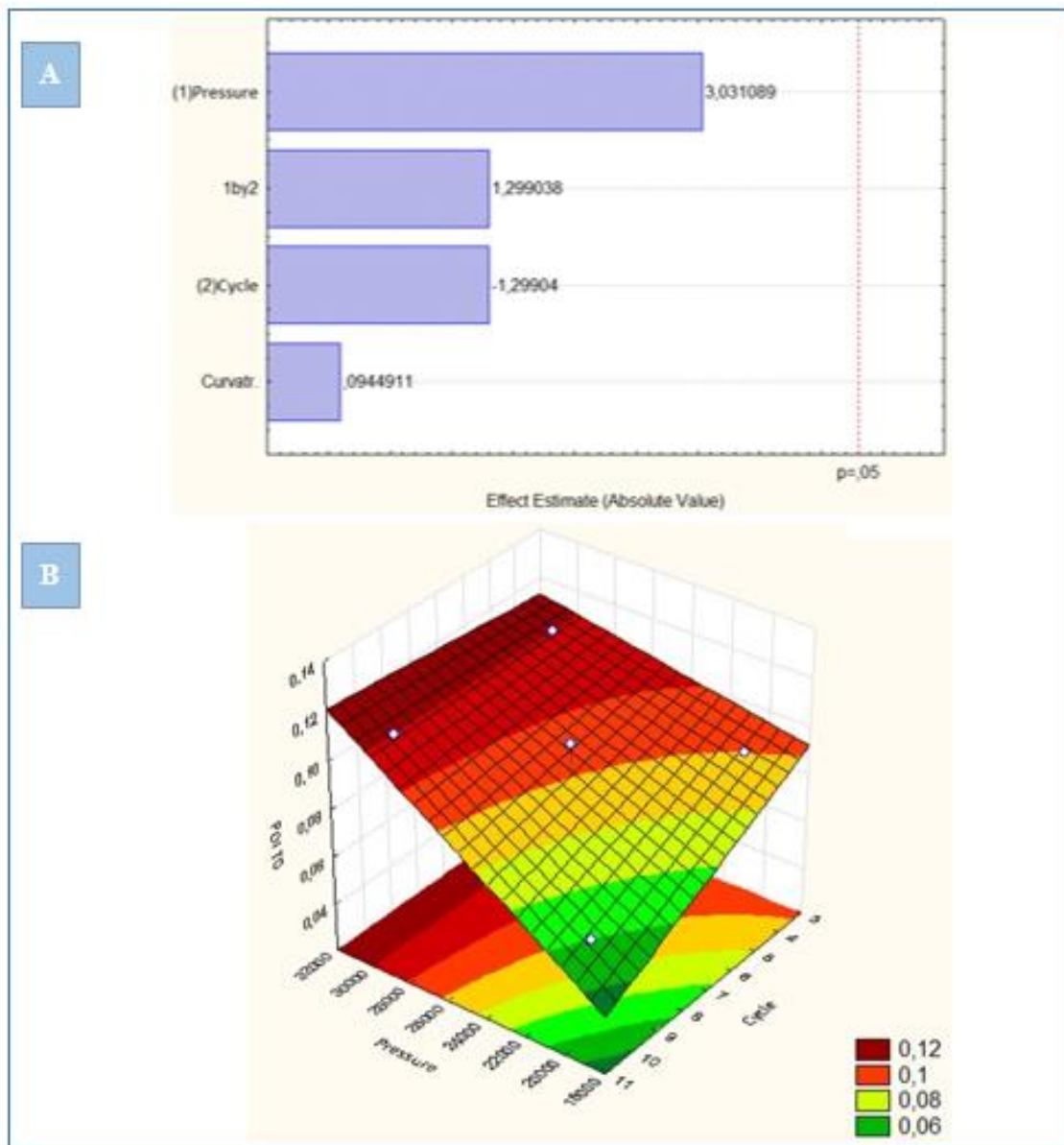


Fonte: autoria própria.

É possível analisando os dados de índice de polidispersão, por meio do diagrama de Pareto, Figura 26A. Foi observado que aumento do Pressão (+3,031) proporciona um aumento do valor de PDI. Por outro lado, a diminuição do número de Ciclo (-1,2990) é inversamente proporcional ao valor do PDI. Nesse sentido, a diminuição do ciclo aumenta o PDI. Esses resultados se alinham ao estreitamento do tamanho de partícula. Conforme mencionado anteriormente, o aumento do ciclo reduz o tamanho de partícula. De acordo com Amran et al. (2019) à medida que o tamanho das partículas da emulsão lipídica diminui, reduz-se o valor do PDI. Peng et al. (2015) constaram que o PDI foi inversamente relacionado à recirculação de homogeneização. Resultado semelhante foi encontrado por Mirković et al (2017), os autores

observaram que o número de ciclos de homogeneização tem um efeito negativo no PDI imediatamente após a preparação. O gráfico de Pareto demonstrou que todos os fatores: PR e CL e sua interação não são significativos nos níveis estudados. A superfície de resposta Figura 26B, mostra que diminuindo o número de ciclos e aumentando a pressão, ocorre um aumento do PDI.

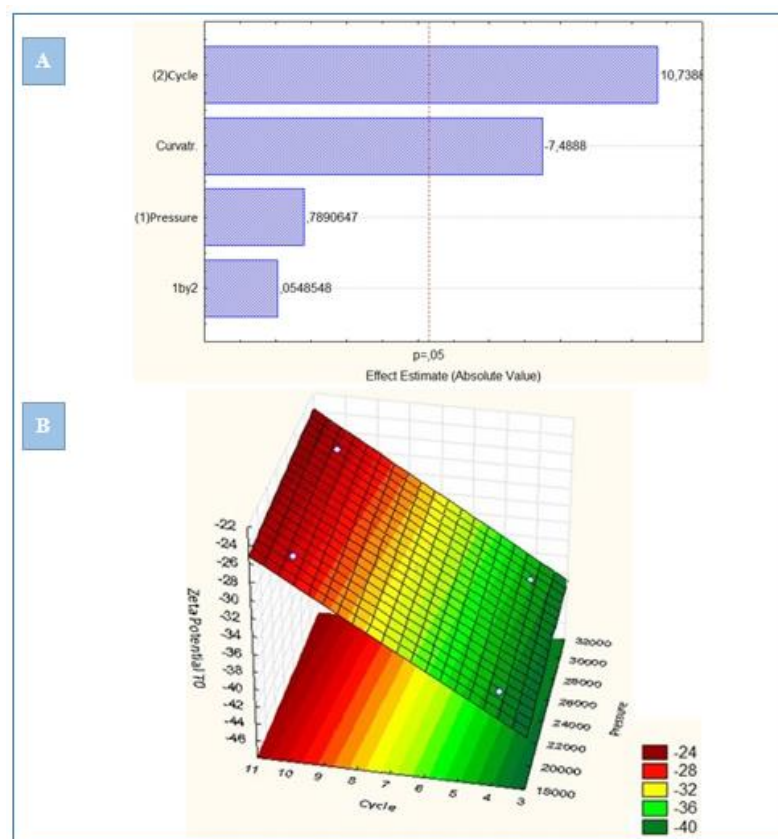
Figura 26. Diagrama de Pareto para o índice de polidispersão (A) e Gráfico tridimensional da superfície de resposta gerada para as interações das variáveis independentes (Pressão e Ciclo) sobre a variável dependente do índice de polidispersão (B).



Fonte: autoria própria.

Ao analisar a influência que cada variável independente apresenta sobre a resposta potencial zeta, nota-se que a única variável que apresentou efeito estaticamente significativo foi o número de ciclos. Com base nesses dados é possível observar que o aumento do Ciclo (+10,738) é diretamente proporcional ao valor de potencial zeta, Figura 27A. Observa-se que, de forma semelhante aos resultados apresentados no diagrama de Pareto, o Gráfico de Superfície de Resposta, Figura 27 B, indicam que quanto maior o número de ciclos, maior o potencial zeta. Além disso, verifica-se que a variável pressão parece não ter influenciado expressivamente o valor do potencial zeta, uma vez que esta manteve-se estável nos diferentes valores de pressão estudados. Tais resultados indicam que a melhor condição do processo poderia ser obtida com qualquer valor de pressão testado, porém, com o número máximo de ciclos. Mirković et al. (2017) observaram que o número de ciclos de homogeneização aplicados no processo de desenvolvimento de emulsões lipídicas exerce um efeito positivo no potencial zeta imediatamente após a preparação.

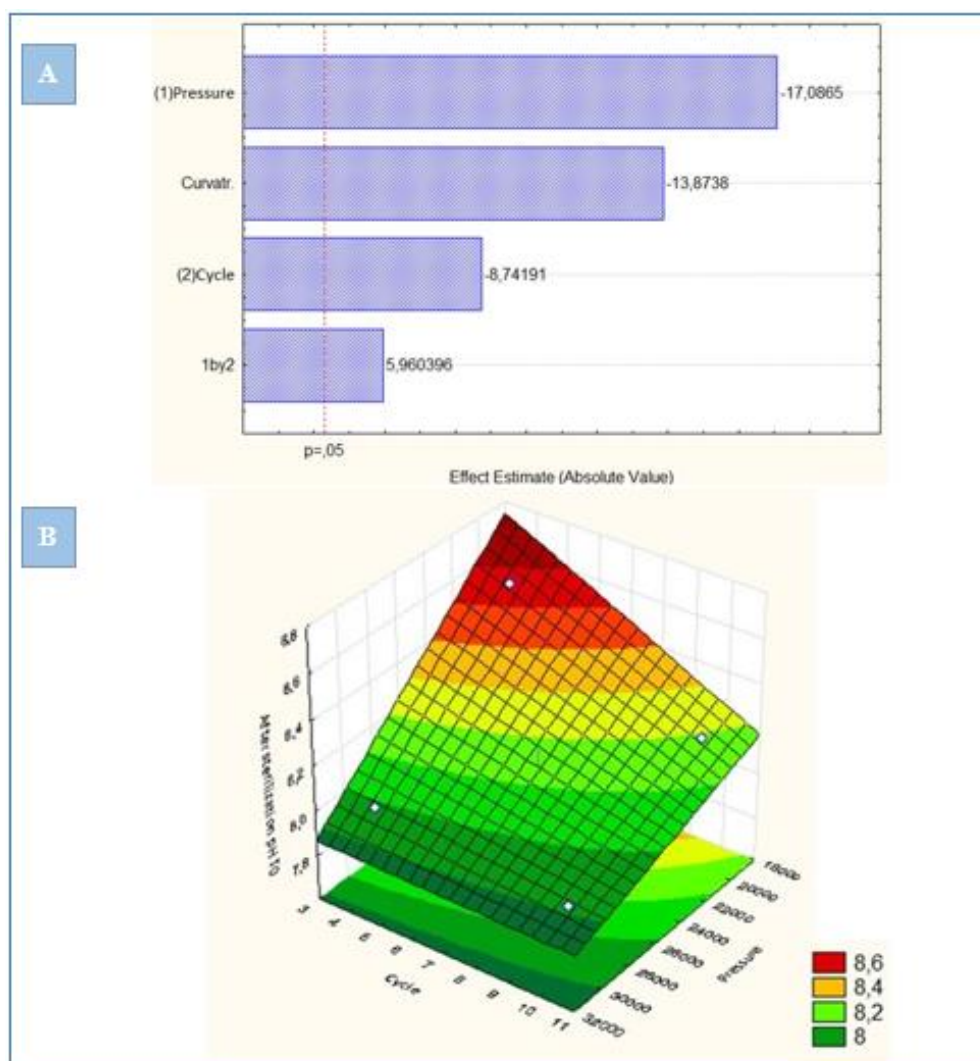
Figura 27. Diagrama de Pareto para o Potencial Zeta (A) e Gráfico tridimensional da superfície de resposta gerada para as interações das variáveis independentes (Pressão e Ciclo) sobre a variável dependente Potencial Zeta (B)



Fonte: autoria própria.

A análise da influência das variáveis independentes Pressão e Ciclo no valor do pH indicaram que a diminuição da Pressão (-17,0865) e do Ciclo (-8,741) são inversamente proporcionais aos valores de pH e a Pressão é o fator de maior influência nesse sistema, Figura 28. Nessa perspectiva, o aumento da pressão e do ciclo diminuem o valor do pH. Por outro lado, o gráfico de superfície de resposta (Figura 28B) mostrou o pH aumenta com a diminuição do número de ciclo e com a diminuição da pressão, indicando que para obter melhores valor do pH das emulsões lipídicas desenvolvidas seria conveniente diminuir os valores da pressão e o número de ciclo durante o processamento na emulsão no microfluidizador. No entanto, é possível notar que a curvatura for significativa, indicando que este modelo não é suficientemente preciso para prever estas respostas.

Figura 28. Diagrama de Pareto para o valor do pH (A) e Gráfico tridimensional da superfície de resposta gerada para as interações das variáveis independentes (Pressão e Ciclo) sobre a variável dependente valor de pH (B).



Fonte: autoria própria.

De acordo com Mirković et al. (2017), durante o processo de esterilização e também durante o período de armazenamento da emulsão, o valor do pH diminui devido à hidrólise dos triglicerídeos em seus constituintes, ou seja, ácidos graxos livres. Para garantir o limite superior de pH, uma solução aquosa de Hidróxido de Sódio 0,1mol/L é adicionada às nanoemulsões antes da sua esterilização. Desse modo, os valores do pH podem ter sido influenciados pelo processo de esterilização, que intrinsecamente ocasiona uma influência nesses valores, podendo ser contornado com a adição de uma base forte (NaOH).

As análises dos parâmetros das variáveis dependentes sobre as variáveis independentes a partir da avaliação dos gráficos de Pareto e Superfícies de Resposta indicaram que as melhores condições para obtenção de melhores respostas para o desenvolvimento de emulsão lipídica à base de óleo de linhaça, gergelim e amendoim foi: PR (25.000 psi) e CL (n 7), Tabela 3.

#### 4.4.2 Formulação desenvolvida com as melhores condições de processo

Como a emulsão lipídica intravenosa pode ser armazenado por um período de tempo antes do uso, estudos de estabilidade em tempo real sobre aspectos físicos foram realizados para confirmar se as características de estabilidade são adequadas.

A melhor formulação (desenvolvida com as melhores condições de processo), foi observada quanto a separação de fase devido à coalescência ou formação de creme, Figura 29.

*Figura 29. Análise visual da melhor formulação de Emulsão Lipídica à Base de Óleo de Linhaça, Gergelim e Amendoim 20% imediatamente após a preparação e 30 dias após a preparação armazenada em diferentes condições de temperaturas.*



*Fonte: autoria própria.*

Como é possível observar, Figura 29, a melhor formulação de emulsão lipídica apresentou uma aparência homogênea e coloração branca leitosa, quando armazenada por 4 (quatro) semanas e em condições de armazenamento de 4°C, 25°C e 40°C.

Para investigar a influência do processo de esterilização na emulsão, os valores médios de dois grupos foram comparados: i) aqueles em que parâmetros como tamanho de partícula, índice de polidispersão, potencial zeta, viscosidade, pH foram medidos antes da esterilização, e ii) aqueles em que esses parâmetros foram medidos imediatamente após a esterilização. Um teste t de *Student* com 5% de significância, assumindo variâncias iguais (conforme determinado por um teste F anterior), foi aplicado a cada grupo. Os resultados apresentados na Tabela 9 não mostram diferença estatisticamente significativa para os parâmetros PDI e Potencial Zeta entre os valores determinados antes da esterilização e aqueles avaliados depois da esterilização, uma vez que os valores t calculados foram menores do que os valores t críticos a 5% de significância.

*Tabela 9. Efeito da esterilização na estabilidade física da emulsão lipídica.*

| Parâmetros              | Antes da Esterilização | Depois da Esterilização | p – Valor |
|-------------------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| Tamanho de Partícula    | 214,96±0,09            | 236,66±2,22             | 0,027     |
| Índice de Polidispersão | 0,58±0,02              | 0,07±0,00               | 0,483     |
| Potencial zeta          | -40,52±0,18            | -39,66±2,25             | 0,340     |
| Viscosidade             | 1,95±0,04              | 1,5±0,08                | 0,001     |
| pH                      | 8,66±0,00              | 7,89±0,00               | 0,000     |
| Inspeção Visual         | Homogêneo              | Homogêneo               | -         |

*Fonte: autoria própria. Nota: Valores que apresentam ( $p > 0,05$ ), não tiveram diferenças significativas pelo Teste t de Student a 95% de confiança.*

Por outro lado, para os parâmetros tamanho de partícula, viscosidade e pH, houve uma diferença estatisticamente significativa. Vale destacar que apesar da influência da esterilização ter sido estatisticamente significativa, a emulsão lipídica se manteve estável e todos os parâmetros avaliados se mantiveram dentro da faixa de valores preconizados pela farmacopeia.

De acordo com Amran et al. (2019), a esterilização pode causar problemas como aumento no tamanho das partículas e alterações no pH da emulsão. Amran et al. (2019), desenvolveram e caracterizaram uma emulsão lipídica aplicando superoleína e TCM, os pesquisadores avaliaram a influência do processo de esterilização nos mesmos parâmetros investigado no presente estudo. Os parâmetros investigados pertenceram dentro da faixa recomendada pela farmacopeia e a emulsão desenvolvida pelos pesquisadores apresentaram uma diminuição significativa no valor do pH. Podendo este problema ter sido ocasionado pela hidrólise da lecitina em alta temperatura e à consequente produção de ácidos graxos livres (GONG et al. 2016).

Para investigar a estabilidade da emulsão após 30 dias de preparação, os valores médios de dois grupos foram comparados: i) aqueles em que parâmetros como tamanho de partícula, índice de polidispersão e potencial zeta foram medidos imediatamente, e ii) aqueles

em que esses parâmetros foram medidos após 30 dias armazenadas a 25°C. Um teste t de *Student* com 5% de significância, assumindo variâncias iguais (conforme determinado por um teste F anterior), foi aplicado a cada grupo. Os resultados apresentados na Tabela 10 não mostram diferença estatisticamente significativa para os parâmetros PDI e Potencial Zeta medidos imediatamente após a preparação e aqueles avaliados após 30 dias, uma vez que os valores t calculados foram menores do que os valores t críticos a 5% de significância.

No entanto, para os parâmetros tamanho de partícula, viscosidade, osmolaridade e pH, houve uma diferença estatisticamente significativa. Vale ressaltar que apesar da influência do armazenamento ter sido estatisticamente significativa, a emulsão se manteve homogênea e estável, bem como todos os parâmetros avaliados permaneceram adequados e dentro da faixa de valores recomendados.

Outrossim a melhor formulação foi analisada quanto aos parâmetros de tamanho de partícula, índice de polidispersão, potencial zeta (mV), osmolaridade (mOsm/kg), viscosidade (cP), valor de pH em diferentes tempos e condições de armazenamento 4°C, 25°C e 40°C, os resultados são apresentados na Tabela 10.

O estudo atual mostrou que o tamanho de partícula da emulsão desenvolvida cumpriu com os requisitos de estabilidade física por um mês a 4 °C, 25 °C. Também se manteve estável na temperatura acelerada de 40 °C. A faixa de tamanho de partícula foi de 4°C 217,80 ± 2,40 a 25°C 243,87 ± 2,04 nm (Tabela 10). Para investigar diferenças estatisticamente significativas entre os valores de tamanho de partícula depois de 30 dias armazenadas a uma temperatura de estocagem de 4°C, 25°C e 40°C, a Análise de Variância (ANOVA,  $p < 0,05$ ) foi aplicada aos dados experimentais. Os resultados da Tabela 11 indicaram uma diferença significativa entre os valores de tamanho de partícula no nível de significância de 5%, pois o valor F calculado (53,06) excedeu o valor F crítico (5,14).

No estudo desenvolvido por Amran et al. (2019), o tamanho de partícula para emulsão lipídica produzida à base de superoleína e TCM a 20% variou de 228,20 ± 0,46 a 243,90 ± 3,03 nm após 4 semanas de armazenamento a 25°C e 40°C, respectivamente. De acordo com os autores o tamanho de partícula teve uma influência no armazenamento a 40 °C, que ocasionou alterações no tamanho das partículas ( $p < 0,05$ ). Apesar dessa influência da temperatura acelerada, ainda estava dentro da faixa sugerida para emulsões lipídicas intravenosas. De acordo com Mirković et al. (2017) o aumento do tamanho de partícula pode se formar se durante o prazo de validade/ período de armazenamento (o chamado envelhecimento natural) ou sob a influência de alguns fatores desestabilizadores. Vale ressaltar que quando os valores do tamanho de partícula são superiores a 500nm, possivelmente ocorrerá embolia pulmonar (PHARMACOEPA, 2011).

*Tabela 10. Efeito do armazenamento na estabilidade física da emulsão desenvolvida a 20%.*

| Parâmetros              | Temperatura | 0 Semana    | 4 Semana    | p – Valor |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
|                         | 4°C         |             | Homogêneo   |           |
| Inspeção Visual         | 25°C        | Homogêneo   | Homogêneo   | -         |
|                         | 40°C        |             | Homogêneo   |           |
|                         | 4°C         |             | 217,80±2,40 |           |
| Tamanho de Partícula    | 25°C        | 236,66±2,22 | 243,87±2,04 | 0,000     |
|                         | 40°C        |             | 218,70±3,33 |           |
|                         | 4°C         |             | 0,06±0,04   |           |
| Índice de Polidispersão | 25°C        | 0,07±0,00   | 0,07±0,01   | 0,260     |
|                         | 40°C        |             | 0,06±0,01   |           |
|                         | 4°C         |             | -43,23±0,97 |           |
| Potencial zeta (mV)     | 25°C        | -39,66±2,25 | -37,81±0,56 | 0,187     |
|                         | 40°C        |             | -49,01±0,57 |           |
|                         | 4°C         |             | 340,00±0,07 |           |
| Osmolaridade (mOsm/kg)  | 25°C        | 348,00±1,41 | 339,00±0,00 | -         |
|                         | 40°C        |             | 340,00±0,07 |           |
|                         | 4°C         |             | 0,73±0,15   |           |
| Viscosidade (cP)        | 25°C        | 1,50±0,08   | 2,53±0,06   | 0,000     |
|                         | 40°C        |             | 3,33±0,49   |           |
|                         | 4°C         |             | 7,72±0,01   |           |
| Valor do pH             | 25°C        | 7,89±0,00   | 7,72±0,02   | 0,000     |
|                         | 40°C        |             | 6,96±0,03   |           |

*Fonte: autoria própria. Nota: Valores que apresentam ( $p > 0,05$ ), não tiveram diferenças significativas pelo Teste t de Student a 95% de confiança.*

A homogeneidade e a largura da distribuição de partículas da emulsão desenvolvida foram medidas por meio do índice de polidispersão. Os valores do índice de polidispersão adequados para emulsão lipídica intravenosa devem estar em uma faixa de 0,00 a 0,25 (ZAINOL et al., 2012; AMRAN et al., 2019). Uma faixa de PDI de 0,0 a 0,4 indica monodispersão e 0,5 a 1,0 indica uma distribuição relativamente ampla (ALAYOUBi et al., 2015; TAN et al., 2016; AMRAN et al., 2019). Neste estudo, o PDI para a emulsão desenvolvida variou de  $0,06 \pm 0,01$  a  $0,07 \pm 0,01$  após um mês de armazenamento a 4 °C, 25 °C e 40 °C (Tabela 10). A Análise de Variância (ANOVA,  $p < 0,05$ ) foi aplicada aos dados experimentais. Os resultados da Tabela 10 indicaram que não houve diferença significativa entre os valores de PDI no nível de significância de 5%, pois o valor F calculado (0,15) não excedeu o valor F crítico (5,14).

Portanto, todas as emulsões formuladas armazenadas nas diferentes temperaturas estavam dentro da faixa monodispersa e indicaram uma distribuição estreita do tamanho de partícula.

*Tabela 11. ANOVA para os parâmetros investigados em diferentes condições de temperatura de armazenamento.*

| Tamanho de Partícula    | Fonte de variação | DF | Soma dos quadrados | valor quadrático médio | Valor F (F-crítico) | p – Valor |
|-------------------------|-------------------|----|--------------------|------------------------|---------------------|-----------|
|                         | Entre grupos      | 2  | 1313,64            | 656,82                 | 53,06 (5,14)        | 0,000     |
|                         | Dentro dos grupos | 6  | 74,27              | 12,38                  |                     |           |
|                         | Total             | 8  | 1387,91            |                        |                     |           |
|                         |                   |    |                    |                        |                     |           |
| Índice de Polidispersão | Entre grupos      | 2  | 0,0005             | 0,0003                 | 0,15 (5,14)         | 0,856     |
|                         | Dentro dos grupos | 6  | 0,0098             | 0,0016                 |                     |           |
|                         | Total             | 8  | 0,0103             |                        |                     |           |
| Potencial zeta (mV)     | Entre grupos      | 2  | 188,45             | 94,23                  | 92,43 (5,14)        | 0,000     |
|                         | Dentro dos grupos | 6  | 6,12               | 1,02                   |                     |           |
|                         | Total             | 8  | 194,57             |                        |                     |           |
| Osmolaridade (mOsm/kg)  | Entre grupos      | 2  | 3                  | 1,50                   | 4,50 (9,55)         | 0,125     |
|                         | Dentro dos grupos | 3  | 1                  | 0,33                   |                     |           |
|                         | Total             | 5  | 4                  |                        |                     |           |
| Viscosidade (cP)        | Entre grupos      | 2  | 10,64              | 5,32                   | 59,11 (5,14)        | 0,0001    |
|                         | Dentro dos grupos | 6  | 0,54               | 0,09                   |                     |           |
|                         | Total             | 8  | 11,18              |                        |                     |           |
| pH                      | Entre grupos      | 2  | 0,926              | 0,463                  | 850,67 (5,14)       | 0,000     |
|                         | Dentro dos grupos | 6  | 0,003              | 0,001                  |                     |           |
|                         | Total             | 8  | 0,930              |                        |                     |           |

*Fonte: Autoria própria. Nota: F<sub>calc</sub> > F<sub>crítico</sub>, teve efeito significativo*

A estabilidade de longo prazo da emulsão lipídica foi medida pelo potencial zeta. É importante a obtenção de um valor mínimo de -30 mV para ter uma repulsão eletrostática suficiente entre as gotículas, com consequente manutenção da estabilidade física (CHEONG; NYAM 2016; MÜLLER et al., 2012; ZAINOI et al., 2012).

No estudo atual, a faixa de potencial zeta da emulsão desenvolvida foi de  $-43,23 \pm 0,97$ ,  $-37,81 \pm 0,56$  e  $-49,01 \pm 0,57$  mV em um mês de armazenamento a 4°C, 25°C e 40°C, respectivamente (Tabela 10) e nenhuma separação de fase ocorreu. Para investigar diferenças estatisticamente significativas entre os valores potencial zeta depois de 30 dias armazenadas a uma temperatura de estocagem de 4°C, 25°C e 40°C, a Análise de Variância (ANOVA,  $p < 0,05$ ) foi aplicada aos dados experimentais. Os resultados da Tabela 10 indicaram que houve diferença significativa entre os valores do potencial zeta no nível de significância de 5%, pois o valor F calculado (92,43) excedeu o valor F crítico (5,14). Isso pode ser devido à carga negativa dos fosfolipídios que formam uma repulsão mútua entre as gotículas da emulsão. Vale destacar que, esse ambiente mantém as gotículas separadas e estabiliza a emulsão (STAVEN et al., 2015).

A osmolaridade é um parâmetro extremamente relevante do ponto de vista científico e regulatório no processo de desenvolvimento de uma emulsão lipídica intravenosa, tendo em vista que os lipídios devem ser dissolvidos na corrente sanguínea por via intravenosa (NAWAZ et al. 2017). O valor da osmolaridade é fundamental para a determinação da via de infusão recomendável a administração da nutrição parenteral. De acordo com Gastaldi et al., (2009) e Florentino (2018) o limite de osmolaridade para a via periférica é de até 900 mOsm/Kg, acima deste valor, é recomendado a via central, para prevenir possíveis surgimentos de flebites no paciente. No presente estudo, os valores da osmolaridade da emulsão lipídica desenvolvida foram de  $340 \pm 0,07$ ,  $339 \pm 0,00$  e  $340 \pm 0,07$  (mOsm/kg) após um mês de armazenamento a 4°C, 25°C e 40°C, respectivamente, Tabela 10. Análise de Variância (ANOVA,  $p < 0,05$ ) foi aplicada aos dados experimentais. Os resultados da Tabela 10 indicaram que não houve diferença significativa entre os valores da osmolaridade no nível de significância de 5%, pois o valor F calculado (4,5) não excedeu o valor F crítico (9,55). Os valores da osmolaridade do presente estudo se assemelham a faixa de valores das emulsões intravenosas comerciais, ambas indicadas para aplicação por via periférica Tabela 12.

*Tabela 12. Emulsões lipídicas comerciais para nutrição parenteral em recipiente do fabricante armazenadas por 30 dias a uma temperatura de 25°C e 40°C.*

| Parâmetros                       | Temperatura | Intralipid®<br>(Baxter) | Lipofindin<br>TCL/TCL®<br>(B. Braun) | ClinOleic®<br>(Baxter) | SMOFlipid®<br>(Fresenius<br>Kabi) | Omegaven<br>® (Fresenius<br>Kabi) |
|----------------------------------|-------------|-------------------------|--------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Tamanho de<br>Partícula<br>(nm)* | 25°C        | 271 ± 2,15              | 276 ± 1,71                           | 266 ± 1,32             | 328 ± 1,90                        | 232 ± 2,07                        |
|                                  | 40°C        | 296 ± 0,15              | 241 ± 2,68                           | 271 ± 1,99             | 333 ± 1,99                        | 242 ± 2,55                        |
| Índice de<br>Polidispersão*      | 25°C        | 0,114 ±<br>0,001        | 0,095 ±<br>0,011                     | 0,124 ±<br>0,007       | 0,129 ±<br>0,025                  | 0,103 ±<br>0,023                  |
|                                  | 40°C        | 0,114 ±<br>0,001        | 0,088 ±<br>0,018                     | 0,112 ±<br>0,010       | 0,152 ±<br>0,024                  | 0,103 ±<br>0,030                  |
| Potencial Zeta<br>(mV)*          | 25°C        | -50 ± 0,68              | -44 ± 0,45                           | -49 ± 0,65             | -49 ± 0,30                        | 49 ± 0,40                         |
|                                  | 40°C        | -47 ± 0,51              | -43 ± 0,51                           | -44 ± 0,28             | -42 ± 0,90                        | -47 ± 0,69                        |
| Osmolaridade<br>(mOsm/kg)**      | -           | 350                     | 380                                  | 270                    | 200                               | 273                               |
| Valor do pH *                    | 25°C        | 7,83 ± 0,02             | 7,55 ± 0,02                          | 8,02 ± 0,00            | 6,65 ± 0,02                       | 7,68 ± 0,01                       |
|                                  | 40°C        | 7,68 ± 0,01             | 7,43 ± 0,02                          | 7,79 ± 0,01            | 6,52 ± 0,01                       | 7,30 ± 0,01                       |

\*Os dados foram obtidos da referência Watrobska-Swietlikowska, D. (2019)

\*\*Os dados foram obtidos da referência Wanten e Calder (2007)

Com base nos critérios listados no Capítulo USP <729> (DRISCOLL, 2007), a emulsão lipídica desenvolvida no presente estudo está em conformidade com os requisitos para uma emulsão lipídica intravenosa e é equivalente aos parâmetros de estabilidade a outras emulsões lipídicas intravenosas 20% disponíveis no mercado e amplamente aplicada na prática clínica, Tabela 12.

A viscosidade é uma medida da característica de injetabilidade da emulsão lipídica intravenosa. Um elevado valor de viscosidade pode afetar a eficácia da emulsão lipídica intravenosa e resulta em um risco maior de coalescência devido ao grande tamanho de partícula (ZAINOL et al., 2012). No presente estudo, os valores da viscosidade da emulsão lipídica desenvolvida estavam entre 0,73±0,15, 2,53±0,06 e 3,33±0,49cP após um mês de armazenamento a 4°C, 25°C e 40°C, respectivamente (Tabela 10).

Segundo Kaur et al. (2017), valor de pH influencia a estabilidade física de uma emulsão lipídica. O valor do pH da emulsão lipídica desenvolvida no presente estudo variou de 7,72±0,01 a 7,72±0,02 após um mês de armazenamento a 4 ° C e 25 ° C, respectivamente e 6,96±0,03 na temperatura acelerada de 40 ° C. (Tabela 10). Vale destacar, que o ajuste básico do pH antes da esterilização permitiu a limitação da queda de pH e consequentemente a evitou a separação das fases na emulsão formulada. Embora tenham sido detectadas alterações para a emulsão lipídica armazenada a 40°C, ela ainda estava dentro da faixa do valor do pH recomendada para emulsão lipídica intravenosa, que está entre pH 6 - 9 (ANEZ-BUSTILLOS et al., 2016). O pH desempenha um papel importante no processo de

desenvolvimento de produtos injetáveis, pois está relacionado a tolerância biológica da emulsão parenteral, a administração de injetáveis com pH não atendendo a faixa recomendada pode produzir dores, inflamações e lesões teciduais (JAMI, 2019). Os valores do pH do presente estudo se assemelham a faixa de valores das emulsões intravenosas comerciais, Tabela 12.

Uma emulsão lipídica intravenosa ideal para NP deve ser capaz de fornecer calorias suficientes e fornecer uma quantidade apropriada de ácidos graxos essenciais para evitar uma deficiência de ácidos graxos essenciais (REN et al. 2013). A emulsão lipídica desenvolvida a base de óleo de gergelim, linhaça e amendoim apresentou um elevado teor de ácidos graxos poli-insaturados (41,44%), dos quais são essenciais o ácido graxo linoleico (28,61%) e o ácido graxo  $\alpha$  linolênico (12,63%). Outrossim, a emulsão lipídica desenvolvida contém um elevado teor ácido graxo monoinsaturado, sendo majoritariamente composto por ácido oleico (39,75%), conforme dados apresentados na Tabela 13.

Para investigar a estabilidade da emulsão após 30 dias de preparação, os valores médios de dois grupos foram comparados: i) aqueles em que os ácidos graxos foram medidos imediatamente, e ii) aqueles em que os ácidos graxos foram medidos após 30 dias. Um teste *t de Student* com 5% de significância, assumindo variâncias iguais (conforme determinado por um teste F anterior), foi aplicado a cada grupo. Os resultados apresentados na Tabela 13 não mostram diferença estatisticamente significativa entre os valores determinados imediatamente após a preparação e aqueles avaliados após 30 dias, uma vez que os valores t calculados foram menores do que os valores t críticos a 5% de significância. Desse modo, o conteúdo de ácidos graxos da emulsão desenvolvida foi estável após um mês de armazenamento a 25°C Tabela 13.

*Tabela 13. Composição de ácidos graxos da emulsão desenvolvida à base de óleo de gergelim, linhaça e amendoim 20% após um mês de armazenamento a 25 °C.*

| Ácidos Graxos                         | 0 Semana(25°C) | 4 Semana (25°C) | p – Valor |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|-----------|
| Ácido Mirístico (C14: 0)              | 0,11±0,05      | 0,08±0,00       | -         |
| Ácido Palmítico (C16: 0)              | 10,42±0,07     | 11,41±1,13      | 0,22      |
| Ácido Esteárico (C18: 0)              | 5,76±0,01      | 6,48±0,01       | 0,06      |
| Ácido Oleico (C18: 1n9)               | 39,75±0,05     | 38,05±0,79      | 0,21      |
| Ácido graxo linoleico (C18: 2n6)      | 28,58±0,62     | 27,46±0,95      | 0,09      |
| Ácido graxo α-linolênico (C18: 3n3)   | 12,63±0,05     | 12,84±0,87      | 0,16      |
| Ácido araquídico (C20: 0)             | 0,71±0,03      | 0,80±0,78       | 0,37      |
| Ácido eicosanóico (C20:1)             | 0,38±0,03      | 0,38±0,10       | 0,17      |
| Ácido araquidônico (C24:4n6)          | 0,24±0,01      | 0,42±0,04       | 0,43      |
| Ácido behênico (C22:0)                | 0,90±0,13      | 1,11±0,11       | 0,14      |
| Ácido lignocérico (C24:0)             | 0,34±0,20      | 0,55±0,12       | 0,17      |
| Ácidos graxos saturados (AGS)         | 18,23          | 20,43           | -         |
| Ácidos graxos monoinsaturados (AGMI)  | 40,13          | 38,42           | -         |
| Ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) | 41,44          | 40,71           | -         |

*Fonte: autoria própria. Nota: Valores que apresentam (p>0,05), não tiveram diferenças significativas pelo Teste t de Student a 95% de confiança*

Com base na análise do perfil de ácidos graxos, Tabela 13, os quatro principais componentes da emulsão lipídica a base de óleo de gergelim, linhaça e amendoim são: ácido graxo oleico, ácido graxo linoleico, ácido graxo α-linolênico e o ácido graxo palmítico. Os outros ácidos graxos incluem: ácido graxo esteárico, ácido graxo mirístico, ácido araquídico, ácido behênico, ácido araquídico, ácido lignocérico, ácido eicosanóico e o ácido araquidônico.

A emulsão lipídica desenvolvida no presente estudo por conter um elevado teor de ácidos graxos monoinsaturado (40%), tem uma vantagem contra a peroxidação. A peroxidação lipídica é um dos mecanismos importantes envolvidos na inflamação (REN et al. 2013). Menos ligações duplas na estrutura do ácido graxo reduzirão o risco de oxidação e suas implicações (KHANUM; THEVANAYAGAM, 2017). Os ácidos graxos monoinsaturados têm apenas uma ligação dupla, portanto, tem menos efeitos inflamatórios e de peroxidação em comparação ao ácido graxo poli-insaturado.

A formulação desenvolvida foi composta inteiramente por óleo vegetal e possui uma proporção n6 para n3 de (2,3:1), comparando-se favoravelmente com emulsão comercialmente disponíveis SMOLipid composta por óleos à base de óleo de peixe (2,5:1) Tabela 14.

Tabela 14. Ácidos graxos presentes em Emulsões lipídicas comerciais para nutrição parenteral.

| Parâmetros               | Emulsão desenvolvida no presente estudo 20%       | Intralipid® 20% (Baxter) * | Lipofindin TCL/TCL 20% ® (B. Braun) * | ClinOleic® 20% (Baxter) *             | SMOFlipid® 20% (Fresenius-Kabi) *                         | Omegaven ® 10% (Fresenius-Kabi) * |
|--------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Fonte de Óleos Aplicados | 5g Óleo de linhaça<br>10g Gergelim<br>5g Amendoim | 20g Óleo de soja           | 10g Óleo de soja e 10g coco           | 4g Óleo de soja e 16g Azeite de Oliva | 6g Óleo de soja, 6g coco<br>3g peixe e 5g Azeite de Oliva | 10g Óleo de peixe                 |
| AGS%                     | 18,23                                             | 60                         | 58                                    | 17                                    | 41                                                        | 16                                |
| AGMI%                    | 40,13                                             | 24                         | 12                                    | 63                                    | 30                                                        | 26                                |
| AGPI%                    | 41,44                                             | 16                         | 30                                    | 20                                    | 29                                                        | 58                                |
| Ácido graxo n6           | 28,58                                             | 53                         | 26                                    | 19                                    | 20                                                        | ~6-7                              |
| Ácido graxo n3           | 12,63                                             | 7,8                        | 4                                     | 2                                     | 8                                                         | 52                                |
| Razão n6:n3              | 2,3:1                                             | 7:1                        | 7:1                                   | 9:1                                   | ~2,5:1                                                    | 1:8                               |

\*Os dados foram obtidos da referência Lucchinetti et al., (2020)

Outrossim, conforme a prospecção tecnológica realizada não foram identificadas outras formulações com a combinação de óleos adotadas no presente estudo. A emulsão desenvolvida apresenta uma composição equilibrada de ácidos graxos n3 e n6 indicando assim uma formulação com potencial a ser anti-inflamatória. Vale destacar que a faixa ideal para efeitos anti-inflamatórios é 1: 1 - 2: 1 (DIAMOND, 2009). Diante desses aspectos, o estudo atual avança na contribuição do desenvolvimento de uma formulação lipídica ambientalmente sustentável, convergindo com estudos atuais direcionados ao incentivo do desenvolvimento de emulsões compostas integralmente por óleos de origem vegetal. Tendo em vista, que de acordo com Lucchinetti et al. (2020), a geração de novas emulsões lipídicas com óleos vegetais promissores parece viável e permite a produção de emulsões lipídicas mais sustentáveis.

Sem dúvida, a qualidade de pequenos lotes produzidos em laboratório (bancada) deve ser baseada em controles de qualidade extensivos, incluindo testes de esterilidade e testes de endotoxina e controle de parâmetros de estabilidade. Finalmente, o monitoramento da estabilidade biológica das formulações preparadas mostrou que todas as preparações permaneceram estéreis e livres de endotoxina durante a investigação.

## 5 Conclusões

Este trabalho atingiu o propósito de desenvolver e caracterizar emulsões lipídicas estáveis com potencial para aplicação em NP. Foram atingidos os objetivos e os resultados servem de referência para pesquisas futuras orientadas ao desenvolvimento de dieta parenteral e contribuem com a indústria.

A partir da análise dos documentos de patentes prospectados neste estudo, foi possível concluir que a origem da tecnologia patenteada relacionada às emulsões lipídicas parenterais está concentrada em países desenvolvidos, como Estados Unidos e China. Provavelmente devido ao crescimento econômico e ao aumento do setor de pesquisa e desenvolvimento, os países asiáticos são líderes entre as empresas e inventores com maior número de patentes. Conforme demonstrado neste estudo, o óleo de soja é o óleo mais utilizado para fabricação de emulsões lipídicas aplicadas em nutrição parenteral no mundo. Os dados analisados revelaram uma tendência ao crescimento dos depósitos de patentes nos últimos anos, indicando que muitas inovações foram realizadas e reforçando a importância da emulsão lipídica parenteral para a saúde humana. O método de homogeneização de alta pressão é o método mais utilizado no processo de desenvolvimento de emulsões lipídicas aplicadas em nutrição parenteral, possivelmente porque é uma técnica de fabricação bem estabelecida na indústria.

Um ponto de vista digno de nota ao investigar o sucesso de uma patente é saber se o desenvolvimento reivindicado, neste caso, emulsões lipídicas aplicadas em nutrição parenteral, chegou ao mercado e está em uso na prática clínica. O escopo do estudo sobre a visão geral do patenteamento não abordou os aspectos de mercado de forma profunda. Um aspecto complexo é a rastreabilidade das invenções, pois os detentores da patente podem licenciar terceiros para o marketing da patente. Sugere-se que revisões futuras possam investigar este assunto de forma profunda, fornecendo estatísticas confiáveis sobre as potencialidades industriais atuais do produto.

A avaliação das evidências científicas mais recentes sobre a aplicação de emulsão lipídica na nutrição parenteral revelou aspectos importantes. Na perspectiva da aplicação das emulsões lipídicas nos diferentes desfechos de saúde, pode-se concluir que as emulsões a base de óleo de peixe por ter um elevado teor de ácidos graxos poli-insaturados – ômega 3, exercem um impacto positivo no quadro clínico do paciente quando comparado com outras formulações de emulsões lipídicas.

Os resultados deste estudo mostram um potencial claro para a produção de emulsão lipídica com óleo de gergelim e emulsões lipídicas a base de *blends* de três tipos de óleos (óleo de gergelim, linhaça e amendoim).

As emulsões lipídicas desenvolvidas com óleo de gergelim à 10% apresentaram uma boa estabilidade. As formulações desenvolvidas foram consideradas como tendo boas

características físico-químicas e excelente estabilidade físico-química quando avaliada por um mês.

As emulsões lipídicas desenvolvidas a base de *blends* de três tipos de óleos (óleo de gergelim, linhaça e amendoim) à 20% apresentaram uma adequada estabilidade e características físico-químicas. Outrossim, a melhor formulação identificada, que correspondeu ao ponto central experimental apresentou excelente estabilidade físico-química quando avaliada por um mês sob diferentes condições de temperatura de armazenamento. Os parâmetros de estabilidade das formulações desenvolvidas no presente estudo se assemelham a faixa de valores das emulsões intravenosas comerciais, indicando assim, um potencial para serem emulsões lipídicas intravenosas alternativas no futuro. Vale destacar que o tamanho de partícula de todas as formulações desenvolvidas esteve dentro de uma faixa que pode caracteriza-las como nanoemulsões.

### **5.1 Sugestões para Trabalhos Futuros**

Recomenda-se para trabalhos futuros, a ampliação do escopo do presente estudo incluindo a utilizando protocolos mais robustos para aplicação da emulsão desenvolvida em modelo animal e posterior condução de ensaios clínicos.

Sugere-se o desenvolvimento de emulsões com outros óleos potenciais ainda não explorados para aplicação na abordagem proposta.

Por fim, sugere-se realizar uma análise de viabilidade técnica, econômica e comercial com intuito de fomentar estratégias de viabilidade na produção de emulsões lipídicas intravenosa com um custo reduzido de produção, tendo em vista ao perfil do produto que possui uma alta demanda e é extremamente oneroso. Estas investigações são essenciais para apoiar a tomada de decisão no próprio desenvolvimento tecnológico e implementação da produção em escala industrial para atender a demanda do mercado e fortalecer o Brasil no processo de desenvolvimento de novas tecnologias relacionadas à saúde.

## 6 Cronograma

Tabela 15. Cronograma da Tese

| ATIVIDADES                                                                                | ANO 1 (2020) |          |          | ANO 2 (2021) |          |          | ANO 3 (2022) |          |          | ANO 4 (2023) |          |          | ANO 5 (2024) |          |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|----------|--------------|----------|----------|--------------|----------|----------|--------------|----------|----------|--------------|----------|----------|
|                                                                                           | 1ºQ<br>d     | 2ºQ<br>d | 3ºQ<br>d | 1ºQ<br>d     | 2ºQ<br>d | 3ºQ<br>d | 1ºQ<br>d     | 2ºQ<br>d | 3ºQ<br>d | 1ºQ<br>d     | 2ºQ<br>d | 3ºQ<br>d | 1ºQ<br>d     | 2ºQ<br>d | 3ºQ<br>d |
| Revisão da Literatura técnica científica- Bases de artigos científicos                    | X            | X        | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        |
| Revisão do estado da técnica -Bases de patentes                                           |              |          | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        |              |          |          |
| Definição do planejamento experimental 1 (aplicando óleo de gergelim)                     |              |          | X        | X            | X        | X        | X            |          |          |              |          |          |              |          |          |
| Organização dos protocolos -emulsão                                                       |              |          | X        | X            | X        | X        | X            |          |          |              |          |          |              |          |          |
| Padronização das metodologias de análise                                                  |              |          | X        | X            | X        | X        | X            |          |          |              |          |          |              |          |          |
| Levantamento e Aquisição dos insumos                                                      |              |          |          |              |          | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        |              |          |          |
| Ensaio Piloto                                                                             |              |          | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        |              |          |          |
| Defesa do Projeto de Tese                                                                 |              |          |          |              | X        |          |              |          |          |              |          |          |              |          |          |
| Elaboração do Artigo 1 (Prospecção Tecnológica)                                           |              |          |          |              |          | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        | X            |          |          |
| Elaboração do Artigo 2 (Revisão das evidências científicas)                               |              |          |          |              |          | X        | X            | X        | X        | X            | X        | X        | X            |          |          |
| Desenvolvimento das formulações                                                           |              |          |          |              |          |          |              | X        | X        |              |          |          |              |          |          |
| Análise de inspeção visual                                                                |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |              |          |          |              |          |          |
| Análise de tamanho de partícula                                                           |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |              |          |          |              |          |          |
| Análise de Índice de Polidispersão                                                        |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |              |          |          |              |          |          |
| Análise de potencial zeta                                                                 |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |              |          |          |              |          |          |
| Análise do Potencial Hidrogeniônico                                                       |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |              |          |          |              |          |          |
| Análise parcial dos dados e elaboração do artigo                                          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        | X            |          |          |              |          |          |
| Definição do planejamento experimental 2 (aplicando óleo de gergelim, linhaça e amendoim) |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |              |          |          |              |          |          |
| Análise de inspeção visual                                                                |              |          |          |              |          |          |              |          |          | X            | X        |          |              |          |          |
| Análise de tamanho de partícula                                                           |              |          |          |              |          |          |              |          |          | X            | X        |          |              |          |          |
| Análise de Índice de Polidispersão                                                        |              |          |          |              |          |          |              |          |          | X            | X        |          |              |          |          |
| Análise de potencial zeta                                                                 |              |          |          |              |          |          |              |          |          | X            | X        |          |              |          |          |
| Análise do Potencial Hidrogeniônico                                                       |              |          |          |              |          |          |              |          |          | X            | X        |          |              |          |          |
| Análise de estabilidade ao longo de 30 dias em diferentes condições temperatura           |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |              |          |          |
| Análise de esterilidade                                                                   |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |              |          |          |
| Análise de pirogenicidade                                                                 |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |              |          |          |
| Análise de perfil de ácidos graxos                                                        |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        | X            |          |          |
| Publicação do Artigo 1 (Revisão das evidências científicas)                               |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          |          | X            |          |          |
| Exame de qualificação                                                                     |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |
| Submissão do Artigo 2 (Prospecção Tecnológica)                                            |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |
| Submissão do Artigo 3 (Dados experimentais com óleo de gergelim)                          |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |
| Submissão do Artigo 4 (Dados experimentais com óleo de gergelim, linhaça e amendoim)      |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |
| Defesa da Tese                                                                            |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          |          |              |          | X        |

Qd- Quadrimestre

## Referências

- ABELE, R.; SCHLOTZER, E. **Product for parenteral nutrition of obese intensive-care patients**. U.S. Patent Application n. 14/221,408, 24 jul. 102007177B1. 2014.
- ABOOFAZELI, R. Nanometric-scaled emulsions (nanoemulsions). Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR, v. 9, n. 4, p. 325, 2010. ABU-FAYYAD, A.; NAZZAL, S. Extraction of Vitamin E isomers from palm oil: Methodology, characterization and in vitro anti-tumor activity. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 9, n. 4, p. 325, 2010.
- AHMAD, F. S.; MAHDI, J. **Parenteral lipid emulsion and preparation thereof**. M.Y. Patent Application n. 187116A. 2010.
- AHMED, S.; INNES, J. K.; CALDER, P. C. Influence of different intravenous lipid emulsions on fatty acid status and laboratory and clinical outcomes in adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 3, p. 1115-1122, 2021.
- AKBARI, H.; DALIR-NAGHADEH, B. **The effects of short term intravenous infusion of a soybean based lipid emulsion on some blood constituents in sheep: A preliminary study**. In: Veterinary Research Forum: an International Quarterly Journal. Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran, 2014. p. 35.
- ALAYOUBI, A.; ABU-FAYYAD, A.; RAWAS-QALAJI, M. M.; SYLVESTER, P. W.; NAZZAL, S. Effect of lipid viscosity and high-pressure homogenization on the physical stability of "vitamin E" enriched emulsion. **Pharmaceutical development and technology**, v. 20, n. 5, p. 555-561, 2015.
- ÁLVAREZ, C. A.; AKOH, C. C. Enzymatic Synthesis of High sn-2 DHA and ARA Modified Oils for the Formulation of Infant Formula Fat Analogues. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 93, n. 3, p. 383–395, 2016.
- AMRAN, M. H. H.; ZULFAKAR, M. H.; DANIK, M. F.; ABDULLAH, M. S. P.; SHAMSUDDIN, A. F. A new alternative for intravenous lipid emulsion 20% w/w from superolein oil and its effect on lipid and liver profiles in an animal model. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 27, p. 191-201, 2019.
- AMRAN, M. H. H., DANIK, M. F.; ABDULLAH, M. S. P.; ZULFAKAR, M. H.; SHAMSUDDIN, A. F. Superolein Based Intravenous Lipid Emulsion 20% w/w Physicochemical Characterization, Stability and Its Effect on Liver Status. **Sains Malaysiana**, v. 48, n. 5, p. 1043-1054, 2019.
- ANAND, K.; R., M.; Ray, S.; Karmakar, S. Insights into the approach, fabrication, application, and lacunae of nanoemulsions in drug delivery systems. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 37, n. 6, 2020.

- ANEZ-BUSTILLOS, L.; DAO, D. T.; BAKER, M. A.; FELL, G. L.; PUDER, M.; GURA, K. M. Intravenous fat emulsion formulations for the adult and pediatric patient: understanding the differences. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 31, n. 5, p. 596-609, 2016.
- ANNISA, A. N.; WIDAYAT, W. A review of bio-lubricant production from vegetable oils using esterification transesterification process. In: MATEC Web of Conferences. **EDP Sciences**, 2018. p. 06007.
- ANTON, N.; VANDAMME, T. F. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. **Pharmaceutical research**, v. 28, p. 978-985, 2011.
- ANTON, N.; VANDAMME, T. F. The universality of low-energy nanoemulsification. **International Journal of Pharmaceutics**, 377, 142–147, 2009.
- ANTONIASI, R. Métodos de Avaliação da Estabilidade Oxidativa de Óleos e Gorduras. Boletim do Centro de Pesquisa de processamento de Alimentos - **B.CEPPA**, v. 19, n. 2 , p. 353 - 380, 2001.
- ANTUNES, F. E.; COPPOLA, L.; GAUDIO, D.; NICOTERA, I.; OLIVIERO, C. Shear rheology and phase behaviour of sodium oleate/water mixtures. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 297, n. 1-3, p. 95-104, 2007.
- ANTUNES, S. M. Estudo à microscopia eletrônica da estabilidade física de emulsões lipídicas em soluções nutritivas parenterais. **Rev. Bras. Farm**, v. 85, n. 3, p. 121-127, 2004.
- APSIMON, M. Dispelling myths about intravenous fish oil-based lipid emulsions: a clinical perspective. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 21, n. 2, p. 97-103, 2018.
- ARAUJO, M. M.D. **Preparação e caracterização de sistemas emulsionados lipídicos contendo praziquantel**. 2013. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- ARIZMENDI, A. M.; MONLEÓN, N. C.; GALLEGOS, O. C. **Conceptos básicos de la nutrición enteral y parenteral. Otros abordajes terapéuticos de la malnutrición**. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, v. 8, n. 87, p. 4700-4708, 2002.
- AROMATARIS, E.; FERNANDEZ, R.; GODFREY, C. M.; HOLLY, C.; KHALIL, H; TUNGPOKOM, P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. **JBIC Evidence Implementation**, v. 13, n. 3, p. 132-140, 2015.
- ARRIGO, T.; LEONARDI, S.; CUPPARI, C.; MANTI, S.; LANZAFAME, A.; D'ANGELO, G.; GITTO, E.; MARSEGLIA, L.; SALPIETRO, C. Role of the diet as a link between oxidative stress and liver diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 2, p. 384, 2015.
- ASGHAR, A.; MAJEED, M.N. Chemical Characterization and Fatty Acid Profile of Different Sesame Varieties in Pakistan. **American Journal of Scientific and Industrial Research**. 2013, 4, 540–545.

- BARNETT, M. I.; PERTKIEWICZ, M.; COSSLETT, A. G.; MÜHLEBACH, S. Basics in clinical nutrition: Parenteral nutrition admixtures, how to prepare parenteral nutrition (PN) admixtures. **e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, v. 4, n. 3, p. e114-e116, 2009.
- BATISTA, A. F. R. **Nutrição parentérica em recém-nascidos prematuros**. 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**. W.O. Patent n. 2008002116A1. 2006.
- BERLANA, D.; SABIN, P.; GIMENO-BALLESTER, V.; ROMERO-JIMÉNEZ, R.; ZAPATA-ROJAS, A.; MARQUEZ, E.; SCHOENENBERGER-ARNAIZ, J. A. Cost analysis of adult parenteral nutrition systems; three compartment bag versus customized. **Nutricion hospitalaria**, v. 28, n. 6, p. 2135-2141, 2013.
- BLACKBURN G. L.; BABAYAN V. K.; BISTRIAN B. R.; MOLDAWER L. L.; COTTER R. **Parenteral nutrition with medium and long chain triglycerides**. U.S. Patent n. 4703062A. 1984.
- BLACKBURN, G. L. 1984. Controlled triglyceride nutrition for hypercatabolic mammals. US4528197A
- BOUCHOUD, L.; SADEGHIPOUR, F.; KLINGMÜLLER, M.; FONZO-CHRISTE, C.; BONNABRY, P. Long-term physico-chemical stability of standard parenteral nutritions for neonates. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 6, p. 808-812, 2010.
- BOUYER, E.; MEKHLLOUFI, G.; ROSILIO, V.; GROSSIORD, J. L.; AGNELY, F. Proteins, polysaccharides, and their complexes used as stabilizers for emulsions: alternatives to synthetic surfactants in the pharmaceutical field? **International Journal of Pharmaceutics**, v.436, n.1-2, p.359-378, 2012.
- BOUREZG, Z.; DUPONT, C. R.; DESBROSSES, F.; COUTHOUIS, A.; BROSSARD, G.; PADULA, P.; TROUILLY, J. L. .U.S. Patent Application No. 17/330,076. 2022.
- BOUREZG, Z.; DUPONT, C. R.; DESBROSSES, F.; COUTHOUIS, A.; BROSSARD, G.; PADULA, P.; TROUILLY, J. L.C.A. Patent n. 17/330,076. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 45, de 12 de março de 2003. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Utilização das Soluções Parenterais.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 272 MS/SNVS, de 8 de abril de 1998. Aprova o Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Parenteral. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil: Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
- BRASSICA, S. C. **Avaliação da prescrição de nutrição parenteral. GANEP. Curso de capacitação técnica em terapia nutricional para farmacêuticos**. 2010. Disponível em:

<https://pt.slideshare.net/SandraBrassica/nutrio-parenteral-12176242> . Acesso em 12 de maio de 2024.

BRITO DE LA FUENTE, E.; GALLEGOS-MONTES, C.; QUINCHIA, B. L. A.; WELDEABEZGI, G.; TURCANU, M. **Process for manufacturing an oil-in-water emulsion with a low pfat5 value in admixtures for parenteral nutrition**. W.O. Patent n. 2022263401A1. 2021.

BRITO DE LA FUENTE, E.; MA Z.; LI B.; LIU L.; YU X. L. C. **Fat emulsion, compound amino acid and glucose injection and preparation method thereof**. C.N. Patent n. 111603442A. 2020.

BRITO DE LA FUENTE, E.; GALLEGOS-MONTES C.; QUINCHIA-BUSTAMANTE L. **Composition comprising EPA and DHA ethylester for parenteral administration**. C.A. Patent n. 2937267A1. 2014a.

BRITO DE LA FUENTE, E.; GALLEGOS-MONTES C.; QUINCHIA-BUSTAMANTE L. **Composition comprising EPA and DHA triglycerides for parenteral administration**. C.A. Patent n. 2937167C. 2014b.

BRITO DE LA FUENTE, E. GALLEGOS-MONTES, C.; QUINCHIA-BUSTAMANTE, L. A; ADENKINGER, M.; SCHLOTZER, E. **Lipid emulsion for parenteral administration**. M.X. Patent n. 2020014051A. 2018.

BRITO-DE LA FUENTE, E.; MUÑIZ-BECERÁ, S.; ASCANIO, G. Lipid emulsions in clinical nutrition: Enteral and parenteral nutrition. **Advances in Food and Nutrition Research**, v. 105, p. 301-342, 2023.

BRUXEL, F.; LAUX, M.; WILD, L. B.; FRAGA, M.; KOESTER, L. S.; TEIXEIRA, H. F. Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos. **Química Nova**, v. 35, p. 1827-1840, 2012.

BYUN S. M.; CHOI, Y. S.; CHOI, J. W.; KIM, D. K.; MOON, S. H.; JUNG, J. W. **Pharmaceutical composition comprising omega fatty acids and infusion preparation comprising the same**. K.R. Patent n. 20230010404A. 2021.

CAI, W. et al. Biological and clinical aspects of an olive oil-based lipid emulsion—A review. **Nutrients**, v. 10, n. 6, p. 776, 2018.

CALDER, P. C.; JENSEN, G. L.; KOLETZKO, B. V.; SINGER, P.; WANTEN, G. J. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. **Intensive care medicine**, v. 36, p. 735-749, 2010.

CALDER, P. C.; ADOLPH, M.; DEUTZ, N. E.; GRAU, T.; INNES, J. K.; KLEK, S.; SINGER, P. Lipids in the intensive care unit: recommendations from the ESPEN Expert Group. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 1, p. 1-18, 2018.

CALDER, P. C.; WAITZBERG, D. L.; KLEK, S.; MARTINDALE, R. G. Lipids in parenteral nutrition: biological aspects. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, p. S21-S27, 2020.

- CALIXTO-LIMA, L.; ABRAHÃO, V.; AUAD, G. R. V.; COELHO, S. C.; GONZALEZ, M. C.; DA SILVEIRA SILVA, R. L. **Manual de nutrição parenteral**. Editora Rubio. 2010.
- CAMPOS, L. N. **Efeito de emulsão lipídica parenteral composta por mistura de triglicérides de cadeia média e óleos de soja, oliva e peixe sobre a migração e fagocitose de leucócitos de ratos**. 2007. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- CANTARELLI, P. R.; REGITANO-D'ARCE, M. A. B.; PALMA, E. R. Physicochemical characteristics and fatty acid composition of tomato seed oils from processing wastes. **Scientia Agricola**, v. 50, p. 117-120, 1993.
- CARLI, C. **Nanoemulsões encapsulando quercetina produzidas pelo método do ponto de inversão da emulsão (EIP): estabilidade físico-química e avaliação da atividade antioxidante in vitro e em produto cárneo**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- CARPENTIER, Y. A.; DUPONT, I. E. Advances in intravenous lipid emulsions. *World journal of surgery*, v. 24, n. 12, p. 1493-1497, 2000.
- CARPENTIER, Y.; DECKELBAUM, R. J.; CHANG, C. **Isotonic lipid emulsion**. E.P. Patent n. 1408931B1. 2021.
- CARVALHO, R. M; JOVILIANO, E. E.; KAWANO, M. Y.; GOMES, C. A.; DE SOUZA, A. C.; CHERRI, J.; PICCINATO, C. E. Acesso venoso central de longa duração. Experiência com 79 cateteres em 66 pacientes. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 32, n. 1, p. 97-101, 1999
- CASTAGNARO, D.; GADOTTI, G.; CANABARRO, I. M.; TAGLIARI, M. P.; SILVA, M. A. S. Estabilidade físico-química de formulações para nutrição parenteral neonatal manipuladas em hospital universitário. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 34, n. 2, 2013.
- CAVAZZA, C. **Pharmaceutical composition for total parenteral nutrition**. I.E. Patent n. 48125B1. 1978.
- CEDERHOLM, T., BARAZZONI, R. O. C. C. O.; AUSTIN, P.; BALLMER, P.; BIOLO, G. I. A. N. N. I.; BISCHOFF, S. C.; SINGER, P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. **Clinical nutrition**, v. 36, n. 1, p. 49-64, 2017.
- CHAMBRIER, C.; LAUVERJAT, M.; BOULETREAU, P. Structured triglyceride emulsions in parenteral nutrition. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 21, n. 4, p. 342-350, 2006.
- CHEN, C.; ZHAO, S. **Walnut oil fat emulsion and manufacturing method thereof**. C.N. Patent n. 101167793A. 2007.
- CHEN, J.; GAO, B.; SUN, J.; ZHANG, Y.; ZHENG, X.; LI, Y.; GUO, D.; ZHANG, Y.; WU, Z.; YANG, Q.; LIU, W.; GU, P. **Preparations of taxanes for intravenous administration and the preparation method thereof**. U.S. Patent n. 20170007570A1. 2009.
- CHEN, S.; XIAO, Y.; LIU, Y.; TIAN, X.; WANG, W.; JIANG, L.; WU, W.; ZHANG, T.; CAI, W.; WANG, Y. Fish oil-based lipid emulsion alleviates parenteral nutrition-associated liver diseases

- and intestinal injury in piglets. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 46, n. 3, p. 709-720, 2022.
- CHEONG, A. M.; NYAM, K. L. Improvement of physical stability of kenaf seed oil-in-water nanoemulsions by addition of  $\beta$ -cyclodextrin to primary emulsion containing sodium caseinate and Tween 20. **Journal of Food Engineering**, v. 183, p. 24-31, 2016.
- CHOI, H. Review of the 3-chamber bag preparations for total parenteral nutrition. **Journal of the Korean Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 9, n. 1, p. 7-15, 2017.
- CHORILLI M, L.; LEONARDI, G. R.; SALGADO, H. R. N. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, p. 113 - 118, 2007.
- COELHO, L. G. **Desenvolvimento e estudo da estabilidade de emulsões com propriedades repelentes naturais**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
- COSTA, I. C. **Nanopartículas poliméricas preenchidas com óleo essencial de Piper nigrum: caracterização química e morfológica**. 82f Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal do Amazonas. 2020.
- COSTA, M. J. C. **Conduta Dietoterápica no Suporte Nutricional Parenteral**. Mimeografado. p. 1-87, 2005-2012.
- COSTA, M. J. C.; SILVA, E. M. **Nutrição parenteral - uma abordagem metabólica para nutricionistas**. Editora da UFPB, 2014.
- COTTER, R. **Lipid emulsion**. U.S. Patent n. 38796239. 1996
- GOYAL, A.; SHARMA, V.; UPADHYAY, N.; GILL, S.; SIHAG, M. Flax and flaxseed oil: an ancient medicine & modern functional food. **Journal of food science and technology**, v. 51, p. 1633-1653, 2014.
- CRUCHO, C. I. C; BARROS, M. T. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Materials Science and Engineering: C**, v. 80, p. 771-784, 2017.
- CUNHA, R. M. V.; FIGUEIREDO, K. A.; DE CARVALHO BARROS, I.; DA SILVA, J. F.; COELHO, M. L.; DA SILVA LOPES, L. Prospecção tecnológica de emulsões lipídicas em terapia nutricional parenteral. **Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias**, v. 5, n. 2, p. 2066-2081, 2015.
- CUPPARI, L. **Nutrição clínica no adulto**. 2a ed. São Paulo: Manole; p. 391-7.2002.
- CZERNIEL, J.; GOSTYŃSKA, A.; JAŃCZAK, J.; STAWNY, M. A critical review of the novelties in the development of intravenous nanoemulsions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2023.

- DALLE, C. M.; PATHAK, M. A. Skin photosensitizing agents and the role of reactive oxygen species in photoaging. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 14, n. 1-2, p. 105-124, 1992.
- DAMASCENO, B. P. G. L.; SILVA, J. A.; OLIVEIRA, E. E.; SILVEIRA, W.; ARAÚJO, I. B.; OLIVEIRA, A. G. D.; EGITO, E. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, p. 9-18, 2011.
- DA ROCHA, E. F. L.; CABRAL, I. B.; SAMPAIO, L. H. F.; BENTO, L. B. P.; AYRES, F. M. Aplicabilidades do baru (*Dipteryx alata Vogel*) na saúde humana: revisão de literatura. **Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, v. 48, p. 8306-8306, 2021.
- DE LIMA MOURA, R.; SILVA, E. B.; DANTAS, E. N. A.; OLIVEIRA, N. D.; SILVA, C. P.; PONCIANO, C. S.; PONTES, E. D. S.; SOUSA, J. T. A.; ARAUJO, M. G. G.; OLIVEIRA, S. C. A.; FALCONE, A. P. M. Complicações Relacionadas com a Nutrição Parenteral. In: XXII CONGRESSO BRASILEIRO DE NUTROLOGIA, XXII SIMPÓSIO DE OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA, XV SIMPÓSIO DE NUTRIÇÃO ENTERAL E PARENTERAL E III MEETING DE NUTROESPORTIVA, São Paulo. **International Journal of Nutrology**, v. 11, n. S 01, p. Trab243, 2018.
- DEMICHELE, S. J.; KARLSTAD, M. D.; BISTRIAN, B. R.; MASCIOLI, E. A. Structured lipid containing gamma-linolenic or dihomogamma-linolenic fatty acid residue, a medium chain (C6-C12) Fatty acid residue and a N-3 fatty acid residue. U.S. Patent n. 5,962,712, 5 out. 1993.
- DERENSKI, K.; CATLIN, J.; ALLEN, L. Parenteral Nutrition Basics for the Clinical Caring for the Adult Patient. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 31, n. 5, p. 578-595, 2016.
- DE SOUSA, S. V., DIOGENES, L. V., OLIVEIRA, R. L., SOUZA, M. N. S., MAZZA, P. H. S., da SILVA JÚNIOR, J. M.; PEREIRA, E.S.; PARENTE, M.O.M.; ARAÚJO, M.J.; OLIVEIRA, J.P.F.; BEZERRA, L.R. Effect of dietary buriti oil on the quality, fatty acid profile and sensorial attributes of lamb meat. **Meat Science**, v. 186, p. 108734, 2022.
- DAVIDSON, M. H.; BURNS, J. H.; SUBBAIAH, P. V.; CONN, M. E.; DRENNAN, K. B. Marine oil capsule therapy for the treatment of hyperlipidemia. **Archives of internal medicine**, v. 151, n. 9, p. 1732-1740, 1991.
- DIAMOND, I.; STERESCU, A.; PENCHARZ, P. B.; KIM, J. H.; WALES, P. W. Changing the paradigm: Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 48, n. 2, p. 209-215, 2009.
- DIAS, D. D. O.; COLOMBO, M.; KELMANN, R. G.; KAISER, S.; LUCCA, L. G.; TEIXEIRA, H. F.; KOESTER, L. S. Optimization of Copaiba oil-based nanoemulsions obtained by different preparation methods. **Industrial Crops and Products**, v. 59, p. 154-162, 2014.
- DINICOLANTONIO, J. J.; O'KEEFE, J. H. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. **Open heart**, v. 5, n. 2, 2018.
- DOIG, G.S.; SIMPSON, F. Early enteral nutrition in the critically ill: do we need more evidence or better evidence? **Current Opinion in Critical Care**, v. 12, n. 2, p. 126-130, 2006.

- DRISCOLL, D. F. **Omega-3 enriched fish oil-in-water parenteral nutrition emulsions**. C.A. Patent n. 2755084C. 2009.
- DRISCOLL, D. F. Lipid injectable emulsions: pharmacopeial and safety issues. **Pharmaceutical research**, v. 23, p. 1959-1969, 2006.
- DRISCOLL, D. F. Globule-size distribution in injectable 20% lipid emulsions: Compliance with USP requirements. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, n. 19, p. 2032-2036, 2007.
- DRISCOLL, D. F. Commercial lipid emulsions and *all-in-one* mixtures for intravenous infusion—composition and physicochemical properties. **Intravenous lipid emulsions**, v. 112, p. 48-56, 2015.
- DUDRICK, S. J. History of parenteral nutrition. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 28, n. 3, p. 243-251, 2009.
- DUDRICK, S. J.; PALESTY, J. A. Historical highlights of the development of total parenteral nutrition. **Surgical Clinics**, v. 91, n. 3, p. 693-717, 2011.
- DUDRICK, S. J. Foreword. In: LANGAS, A.; GOULET, O.; QUIGLEY, E.M. et al. editors. **Intestinal failure—diagnosis, management and transplantation**. Malden (MA): Blackwell Publishing Co; p. xiii, xv. 2008.
- DUTOT, G. **Lipid emulsion for parenteral or enteral nutrition**. K.R. Patent n. 0131206B1. 1987.
- EDWARD, R.; INNES, J. K.; MARINO, L. V.; CALDER, P. C. Influence of different intravenous lipid emulsions on growth, development and laboratory and clinical outcomes in hospitalised paediatric patients: a systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 3, p. 765-783, 2018.
- EL-AASSER, M. S.; SUDOL, E. D. Miniemulsions: Overview of research and applications. **Journal of Coatings Technology Research**, v. 1, n. 1, p. 21-31, 2004.
- ELSEWEDY, H. S.; ALDHUBIAB, B. E.; MAHDY, M. A.; ELNAHAS, H. M. Brucine PEGylated nanoemulsion: In vitro and in vivo evaluation. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 608, p. 125618, 2021.
- ERGUN, Z.; ZARIFIKHOSROSHAHI, M. Uma análise comparativa do teor de óleo e ácidos graxos em diferentes variedades de *Arachis hypogaea* L. da Turquia. **Revista Internacional de Agricultura, Silvicultura e Ciências da Vida**, v. 4, n. 1, p. 42-47, 2020.
- ESPITIA, P. J. P; FUENMAYOR, C. A.; OTONI, C. G. Nanoemulsions: Synthesis, characterization, and application in bio-based active food packaging. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 18, n. 1, p. 264-285, 2019.
- ESSON, M. M.; MECOZZI, Sandro. Preparation, characterization, and formulation optimization of ionic-liquid-in-water nanoemulsions toward systemic delivery of amphotericin B. **Molecular Pharmaceutics**, v. 17, n. 6, p. 2221-2226, 2020.

- ESTERBAUER, H. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. **The American journal of clinical nutrition**, v. 57, n. 5, p. 779S-786S, 1993.
- EUROPEAN PHARMACOPeia. Bacterial Endotoxin (2.6.14), 10th ed.; European Pharmacopoeia: Strasbourg, France, 2022.
- EUROPEAN PHARMACOPeia. Sterility (2.6.1), 10th ed.; European Pharmacopoeia: Strasbourg, France, 2022.
- FALK, M. C.; ZHENG, X.; CHEN, D.; JIANG, Y.; LIU, Z.; LEWIS, K. D. Developmental and reproductive toxicological evaluation of arachidonic acid (ARA) -Rich oil and docosahexaenoic acid (DHA) -Rich oil. **Food and Chemical Toxicology**, v. 103, p. 270–278, 2017.
- FELL, G. L.; NANDIVADA, P.; GURA, K. M.; PUDER, M. Intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition. **Advances in nutrition**, v. 6, n. 5, p. 600-610, 2015.
- FERNANDEZ, P.; ANDRÉ, V.; RIEGER, J.; KÜHNLE, A. Nano-emulsion formation by emulsion phase inversion. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 251, n. 1–3, p. 53-58, 2004.
- FERREIRA, I. P. M. **Avaliação da estabilidade físico-química de emulsões parenterais para uso em adultos**. Monografia de Conclusão de Curso. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. 2019.
- FERREIRA, M. S.; ROCHA, K. D. C.; GARCIA, C. E. R. Óleo de prímula como suplemento alimentar Evening primrose oil as a dietary supplement. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 41440-41455, 2022.
- FERREIRA, M. S.; ROCHA, K. D. C.; GARCIA, C. E. R. Aplicações biológicas do ácido gama-linolênico. Em: *Compostos bioativos e suas aplicações*. 1. ed.: Merida, 2021. p. 359–377.
- FIALKOSKI, D.; MALFATTI, C. R. M. Nanotecnologia: uma prospecção tecnológica no âmbito nacional e internacional. **Cadernos de Prospecção**, v. 12, n. 3, p. 590, 2019.
- 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.
- FLORENTINO, I.C. **Estudos de estabilidade de nutrição parenteral do sistema lipídico: uma análise da literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade de Brasília, Brasília, 2018.
- FLOYD, A. G. Top ten considerations in the development of parenteral emulsions. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 2, n. 4, p. 134-143, 1999.
- FONSECA, H.; GUTIERREZ, L. E. Composição em ácidos graxos de óleos vegetais e gorduras animais. **Anais da Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz**, v. 31, p. 485-490, 1974.

- FONTANA, K. B. **Efeito da introdução do grupo dodecila no poli (etilenoimina) na associação com surfactantes e na estabilização de emulsões óleo em água.** Dissertação de mestrado. 2012. Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.
- FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZEALAND (FSANZ). Dhasco and Arasco Oils As Sources of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Infant Formula: Safety Assessment. **Food Standards Australia New Zealand**, 2003. Disponível em: Acesso em: 3 mar. 2024.
- FORCHIELLI, M. L.; BONOLI, A.; PREITE, I.; STANCARI, A.; MASELLI, S.; GUARGUAGLINI, A. M.; MIGNINI, I.; MASI, M.; PUGGIOLI, C.; BERSANI, G. Parenteral nutrition admixtures for pediatric patients compounded with highly refined fish oil-based emulsion: Assessment of physicochemical stability. **Clinical nutrition**, v. 33, n. 6, p. 1127-1131, 2014.
- FORMARIZ, T.; URBAN, M. C. C.; SILVA JÚNIOR, A. A. D.; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. D. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, v. 41, p. 301-313, 2005.
- FORSE, R. A.; CHAVALI, S. **Anti-inflammatory and infection protective effects of sesamin-based lignans.** U.S. Patent n. 5,762,935, 9 jun. 1994.
- FOX, C. B.; HUYNH, C.; O'HARA, M. K.; ONU, A. Technology transfer of oil-in-water emulsion adjuvant manufacturing for pandemic influenza vaccine production in Romania. **Vaccine**, v. 31, n. 12, p. 1633-1640, 2013.
- FRANKEL, E. N. Chemistry of free radical and singlet oxidation of lipids. **Progress in lipid research**, v. 23, n. 4, p. 197-221, 1984.
- FÜRST, P. Old and new substrates in clinical nutrition. **The Journal of nutrition**, v. 128, n. 5, p. 789-796, 1998.
- GASTALDI, M.; SIQUELI, A. G.; SILVA, A. C. R.; SILVEIRA, D. D. Nutrição parenteral total: da produção à administração. **Revista Pharmacia Brasileira**. 2009. Disponível em: [http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/122/encarte\\_farmacia\\_hospitalar\\_pb72.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/122/encarte_farmacia_hospitalar_pb72.pdf) Acesso 08 maio 2020.
- GHOSH, V.; MUKHERJEE, A.; CHANDRASEKARAN, N. Formulation and Characterization of Plant Essential Oil Based Nanoemulsion: Evaluation of its Larvicidal Activity Against Aedes aegypti. **Asian Journal of Chemistry**, v. 25, n. Supplementary Issue, p. S321, 2013.
- GOMIS, M. P. Preparación de las nutriciones parenterales pediátricas. **Nutrición Hospitalaria**, v. 34, p. 44-49, 2017.
- GONG, H.; GENG, S.; ZHENG, Q.; WANG, P.; LUO, L.; WANG, X.; TANG, X. An intravenous clarithromycin lipid emulsion with a high drug loading, H-bonding and a hydrogen-bonded ion pair complex exhibiting excellent antibacterial activity. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 11, n. 5, p. 618-630, 2016.

- GOUVEIA, R. A. Efeitos psicofarmacológicos do óleo de krill em camundongos. Centro de Ciências da Saúde (CCS) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição. 2016.
- GRAMLICH, L.; MEDDINGS, L.; ALBERDA, C.; WICHANSAWAKUN, S.; ROBBINS, S.; DRISCOLL, D.; BISTRAN, B. Essential fatty acid deficiency in 2015: the impact of novel intravenous lipid emulsions. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 39, p. 61S-66S, 2015.
- GUEDES, P. M. J. **Estudo de fotoestabilidade da emulsão lipídica em formulação para nutrição parenteral**. 2010. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de PERNAMBUCO.
- GUIDETTI; SFORZINI; BERSANI; CORSINI; GROSSI; ZOLEZZI; FASANO; PIRONI. Vitamin A and vitamin E isoforms stability and peroxidation potential of *all-in-one* admixtures for parenteral nutrition. **International Journal for vitamin and nutrition research**, v. 78, n. 3, p. 156-166, 2008.
- GUNSTONE F. D.; HARWOOD J. L.; DIJKSTRA A. J. **The Lipid**. Handbook. 3rd ed. 2007. (Florida: CRC Press).
- GUYENET, S.J; CARLSON, S.E. Increase in adipose tissue linoleic acid of US adults in the last half century. **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 6, p. 660-664, 2015.
- HAIDAR, I.; HARDING, I. H.; BOWATER, I. C.; ELDRIDGE, D. S.; CHARMAN, W. N. The role of lecithin degradation on the pH dependent stability of halofantrine encapsulated fat nano-emulsions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 528, n. 1-2, p. 524-535, 2017.
- HAN, Y. Parenteral nutritional composition for injection and preparation method thereof. C.N. Patent n. 105521481A. 2014.
- HASEGAWA, K.; TANAKA Y; NOBUHIRO, A. **Fatty emulsion for intravenous injection**. J.P. Patent n JP19860222053.1985.
- HASEGAWA, K.; TANAKA Y. **Fat emulsion for intravenous injection**. J.P. Patent n. H01146818A. 1986.
- HASEGAWA, K.; TANAKA Y. **Fat emulsion for intravenous injection**. JP Patent n H01146818A. 1986.
- HE, Z.; WANG, C.; LI, Y.; DANZENG, A.; LIU, F. B.; SHI, J. Y.; CINREN, P; YUAN, X.Y.; WU, C.X.; LAN, R.H.; ZHANG, B. H. Does inclusion of bioactive n-3 PUFAs in parenteral nutrition benefit postoperative patients undergoing liver surgery? A systematic review and meta-analysis of randomised control trials. **BMJ open**, v. 13, n. 9, p. e066171, 2023.
- HOLTZHAUER, G. **Development and characterization of parenteral lipid emulsions from vegetable oil sources to reduce inflammatory responses**. 2022. Tese de Doutorado. ETH Zurich.
- HOO, C. M.; STAROSTIN, N.; WEST, P.; MECARTNEY, M. L. A comparison of atomic force microscopy (AFM) and dynamic light scattering (DLS) methods to characterize nanoparticle size distribution. **Journal Nanoparticle Research**, v. 10, p. 89-96, 2009.

- HÖRMANN, K.; ZIMMER, A. Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions—A review. **Journal of controlled release**, v. 223, p. 85-98, 2016.
- HORROBIN, D. F.; LINDMARK, L. **Countering side effects of parenteral fluid-diet enteral nutrition using 6-desaturated essential fatty acids**. N.Z. Patent n.240841A. 1990.
- HU, Y.-M.; YE, W. C.; YIN, Z.-Q.; ZHAO, S. X. Chemical constituents from flos Sesamum indicum L. **Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica**, v. 42, n. 3, p. 286-291, 2007.
- HUANG, C.; WU, Y. State-led technological development: A case of China's nanotechnology development. **World Development**, v. 40, n. 5, p. 970-982, 2012.
- HUSTED, K. S.; BOUZINOVA, E.V. The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. **Medicina**, v. 52, n. 3, p. 139-147, 2016.
- HYEDA, A.; COSTA, É. S. M. **Análise econômica dos custos com terapia nutricional enteral e parenteral conforme doença e desfecho**. Einstein (São Paulo), v. 15, n. 2, p. 192-199, 2017.
- INDUSTRY RESEARCH. Global Parenteral Nutrition Market Report 2019, Competitive Landscape, Trends and Opportunities. Industry research. Acesso em: 18 de setembro de 2020. Disponível em: <https://www.industryresearch.co/global-parenteral-nutrition-market-14191428>
- INGENBLEEK, Y.; TRAITLER, H.; WESSELY, J.Y. **Lipid composition for oral, enteral or parenteral nutrition**. U.S. Patent n. 4526793A. 1982.
- JAISWAL, S. G.; NAIK, S. N. Turmeric oil: composition, extraction, potential health benefits and other useful applications. **Avicenna Journal of Medical Biochemistry**, v. 9, n. 2, p. 93-106, 2021.
- JAMI, A. B. B. **Desarrollo y caracterización de una emulsión tipo O/W utilizando triglicéridos de cadena media y larga con posible uso en nutrición parenteral**. Universidad Central Del Ecuador. 2019.
- JANDACEK, R. J.; VOLPENHEIN, R. A. **Nutritional fat suitable for enteral and parenteral products**. A.U. Patent n. 592113B2. 1985.
- JAFARI, S. M.; ASSADPOOR, E.; HE, Y.; BHANDARI, B. Re-coalescence of emulsion droplets during high-energy emulsification. **Food hydrocolloids**, v. 22, n. 7, p. 1191-1202, 2008.
- JAFARI, S. M.; HE, Y.; BHANDARI, B. Production of sub-micron emulsions by ultrasound and microfluidization techniques. **Journal of food engineering**, v. 82, n. 4, p. 478-488, 2007.
- JEAN- LUC, T.; MARY, H. B.; LAURENT, J.; JULIEN, H.; JULIE, F. **Formulacion de nutricion parenteral**. M.X. Patent n. 2020013045A. 1989.
- JEANNIN, L.; HECQ, J. **Lipid emulsion for parenteral nutrition comprising GPC**. U.S. Patent n. 20210322303A1. 2018.

- JIAO, J. Polyoxyethylated nonionic surfactants and their applications in topical ocular drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 60, n. 15, p. 1663-1673, 2008.
- JINGNAN, W.; XIAORONG W. **Compound evening primrose and perilla herb oil fat emulsion intravenous fluid and preparation method**. C.N. Patent n. 101869598A.2010a.
- JINGNAN, W.; XIAORONG W. **Alpha-linolenic acid ester fat emulsion injection and preparation method thereof**. C.N. Patent n. 101978950A. 2010b.
- JINGNAN, W.; XIAORONG W. **Compound evening primrose and linseed oil fat emulsion intravenous fluid and preparation method**. C.N. Patent n. 101869602A. 2010c.
- JINGNAN, W.; XIAORONG W. **Compound walnut and linseed oil fat emulsion intravenous injection and preparation method thereof**. C.N. Patent n. 101879212A. 2010d.
- JINGNAN, W.; XIAORONG W. **Compound walnut and perilla herb oil fat emulsion intravenous fluid and preparation method**. C.N. Patent n. 2010e.
- JINGNAN, W.; XIAORONG W. **Gamma-linolenate fat emulsion intravenous injection and preparation method thereof**. C.N. Patent n. 101978949A. 2010f.
- JINGNAN, W.; XIAORONG W. **9,10-diphenylanthracene(DPA) ester fat emulsion intravenous injection and manufacturing method thereof**. C.N. Patent n. 101978951A. 2010g.
- JONES, C. J.; CALDER, P. C. Influence of different intravenous lipid emulsions on fatty acid status and laboratory and clinical outcomes in adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 1, p. 285-291, 2018.
- JONES, P. JH; RIDEOUT, T. O. D. D. Lipids, sterols, and their metabolites. *Modern nutrition in health and disease*, v. 11, p. 65-87, 2014.
- JUMAA, M.; MÜLLER, B. W. Lipid emulsions as a novel system to reduce the hemolytic activity of lytic agents: mechanism of the protective effect. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 9, n. 3, p. 285-290, 2000.
- KAPOOR, V.; MALVIYA, M. N.; SOLL, R. Lipid emulsions for parenterally fed term and late preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2019.
- KARANDIKAR, S.; MIRANI, A.; WAYBHASE, V.; PATRAVALE, V. B.; PATANKAR, S. Nanovaccines for oral delivery-formulation strategies and challenges. In: **Nanostructures for Oral Medicine**. Elsevier, 2017. p. 263-293.
- KARUPAIAH, T.; SUNDRAM, K. Effects of stereospecific positioning of fatty acids in triacylglycerol structures in native and randomized fats: a review of their nutritional implications. **Nutrition & metabolism**, v. 4, n. 1, p. 16, 2007.
- KAUR, K.; KUMAR, R.; GOEL, S.; UPPAL, S.; BHATIA, A.; MEHTA, S. K. Physiochemical and cytotoxicity study of TPGS stabilized nanoemulsion designed by ultrasonication method. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 34, p. 173-182, 2017.

- KELMANN, R. G. **Desenvolvimento de forma farmacêutica nanoemulsionada para administração intravenosa de carbamazepina**. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. 2006.
- KHABSA, M.; ELMAGARMID, A.; ILYAS, I.; HAMMADY, H.; OUZZANI, M. LEARNING to identify relevant studies for systematic reviews using random forest and external information. **Machine Learning**, v. 102, p. 465-482, 2016.
- KHACHANE, P. V.; JAIN, A. S.; DHAWAN, V. V.; JOSHI, G. V.; DATE, A. A.; MULHERKAR, R.; NAGARSENKER, M. S. Cationic nanoemulsions as potential carriers for intracellular delivery. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, n. 2, p. 188-194, 2015.
- KHAN, A.; LAING, E.; BEAUMONT, A.; WONG, J.; WARRIER, S.; HERIOT, A. Peripheral parenteral nutrition in surgery—a systematic review and meta-analysis. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 54, p. 337-348, 2023.
- KHANUM, R.; THEVANAYAGAM, H. Lipid peroxidation: Its effects on the formulation and use of pharmaceutical emulsions. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 12, n. 5, p. 401-411, 2017.
- KIRK, C.; HAIGH, L.; THOMPSON, N. P.; PEARCE, M.; JONES, D. E.; MATHERS, J. C. The effects of different parenteral nutrition lipid formulations on clinical and laboratory endpoints in patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review. **Clinical Nutrition**, v. 41, n. 1, p. 80-90, 2022.
- KISIOGLU, B.; TAMER, F. Impact of lipid emulsions in parenteral nutrition on platelets: a literature review. **Journal of Nutritional Science**, v. 13, p. e18, 2024.
- KÖKSAL, N.; KAVURT, A. V.; ÇETINKAYA, M.; OZARDA, Y.; ÖZKAN, H. Comparison of lipid emulsions on antioxidant capacity in preterm infants receiving parenteral nutrition. **Pediatrics International**, v. 53, n. 4, p. 562-566, 2011.
- KRIS-ETHERTON, P. M.; TAYLOR, D. S.; YU-POTH, S.; HUTH, P.; MORIARTY, K.; FISHELL, V.; ETHERTON, T. D. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. **The American journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 1, p. 179S-188S, 2000.
- KUMAR, A. Biomedical studies on lipid peroxidation and erythrocyte fragility during the process of aging. **Asian pacific journal of tropical biomedicine**, v. 1, n. 1, p. 6-7, 2011.
- KURSAT, M.; IRFAN, E. M. R. E.; YILMAZ, O.; CIVELEK, S.; DEMIR, E.; TURKOGLU, I. Phytochemical contents of five Artemisia species. **Notulae Scientia Biologicae**, v. 7, n. 4, p. 495-499, 2015.
- KUS-YAMASHITA, M. M. M.; MANCINI-FILHO, J. Ácidos graxos. ILSI Brasil-International Life Sciences Institute do Brasil, 2017. 2. ed. São Paulo: (Série de publicações ILSI Brasil: funções plenamente reconhecidas de nutrientes; v. 17)
- LAMEU, E. **Clínica Nutricional**. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 153-69; 477-529.

- LAWRENCE, R.; MARINIKOVIC J.; ANYARAM B. G. **Parenteral nutrition containing trace elements**. C.N. Patent n.116056726A. 2020.
- LE, H. D.; MEIJER, V. E.; ROBISON, E. M.; ZURAKOWSKI, D.; POTEKIM, A. K.; ARGSENAUT, D. A.; FALLON, E. M.; MALKAN, A.; BISTRAN, B. R.; GURA, K. M.; PUDER, M. Parenteral fish-oil-based lipid emulsion improves fatty acid profiles and lipids in parenteral nutrition-dependent children. **The American journal of clinical nutrition**. v.94, p. 749-758, 2011.
- LI, Y.; WU, C. L.; LIU, J.; ZHU, Y.; ZHANG, X. Y.; JIANG, L. Z.; QI, B.K.; ZHANG, X.N.; WANG, Z.J.; TENG, F. Soy protein isolate-phosphatidylcholine nanoemulsions prepared using high-pressure homogenization. **Nanomaterials**, v. 8, n. 5, p. 307, 2018.
- LINDMARK, L.; WENNERBERG, A. **Pharmaceutical lipid composition for parenteral nutrition**. J.P. Patent n. H04504257A. 1989.
- LIU, C. **Safflower seed oil microemulsion as well as preparation method and application thereof**. C.N. Patent n. 110898009A. 2019.
- LOBO, B.W.P. **Avaliação da estabilidade físico-química de misturas totais de nutrientes para uso intravenoso neonatal**. Rio de Janeiro: UFRJ, 2005. (Dissertação de mestrado)
- LUCCHINETTI, E.; LOU, P. H.; HOLTZHAUER, G.; NOUREDDINE, N.; WAWRZYNIAK, P.; HARTLING, I.; LEE, M.; STRACHAN, E.; CLEMENTE-CASARES, X.; TSAI, S.; ROGLER, G.; KRAMER, S. D.; HERSBERGER, M.; ZAUGG, M. Novel lipid emulsion for total parenteral nutrition based on 18-carbon n-3 fatty acids elicits a superior immunometabolic phenotype in a murine model compared with standard lipid emulsions. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 116, n. 6, p. 1805-1819, 2022.
- LUCCHINETTI, E.; LOU, P. H.; WAWRZYNIAK, P.; WAWRZYNIAK, M.; SCHARL, M.; HOLTZHAUER, G. A.; KRAMER, S. D.; HERSBERGER, M.; ROGLER, G.; ZAUGG, M. Novel strategies to prevent total parenteral nutrition-induced gut and liver inflammation, and adverse metabolic outcomes. **Molecular nutrition & food research**, v. 65, n. 5, p. 1901270, 2021.
- MADIGAN, D.J.; BAUMANN, Z.; FISHER, N. S. Pacific bluefin tuna transport Fukushima-derived radionuclides from Japan to California. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 24, p. 9483-9486, 2012.
- MARÍN-QUINTERO, D.; FERNANDEZ-CAMPOS, F.; CALPENA-CAMPANY, A. C.; MONTES-LÓPEZ, M. J.; CLARES-NAVEROS, B.; DEL POZO-CARRASCOSA, A. Formulation design and optimization for the improvement of nystatin-loaded lipid intravenous emulsion. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 11, p. 4015-4023, 2013.
- MASAKI K., UCHIYAMA S., KIMURA Y., SHIMIZU S. **Fat emulsion for injection**. J.P. Patent n. 06157298A. 1992.
- MASCIOLI E. A., BLACKBURN G. L., BISTRAN B. R., BABAYAN V. K. **Method of minimizing effects of infection through diet**. U.S. Patent n. 4752618A. 1984.

- MASON, T. G.; WILKING, J. N.; MELESON, K.; CHANG, C. B.; GRAVES, S. M. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. **Journal of Physics: condensed matter**, v. 18, n. 41, p. R635, 2006.
- MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. **Soft matter**, v. 8, n. 6, p. 1719-1729, 2012.
- MCCLEMENTS, D. J.; RAO, J. Food Grade Nanoemulsion: Formulation, Fabrication, Properties, Performance, Biological Fate and Potential Toxicity. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, New York, v. 514. p. 285-330, 2011.
- MCCLEMENTS, D. J. **Food emulsion: principles, practices and techniques**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2005
- MICCHI, V. C. T. **Proposta de livro prático sobre terapia nutricional em pacientes cirúrgicos**. 2019. 220 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Cirurgia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2019.
- MIRKOVIĆ, D.; IBRIĆ, S.; BALANČ, B.; KNEZ, Ž.; BUGARSKI, B. Evaluation of the impact of critical quality attributes and critical process parameters on quality and stability of parenteral nutrition nanoemulsions. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 39, p. 341-347, 2017.
- MIRTALLO, J.; JOHNSON, D.; KUMPF, V. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN, **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 28, n. 6, p. S39, 2004.
- MISHRA, R. K.; SONI, G.C.; MISHRA, R. P. A review article: On nanoemulsion. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, 3, 9, 258-274, 2014.
- MOORE, E. **Nutritive compositions and methods of using the same**. J.P. Patent n. 2015187112A. 2010.
- MORAIS, A. T. **Dinâmica da incorporação plasmática, leucocitária e hepática de ácidos graxos poli-insaturados após infusão parenteral de diferentes emulsões lipídicas contendo óleo de peixe**. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- MORENO, E. F.; MARTINEZ-FEREZ, A. **Process for the preparation and stabilization of emulsions with omega-3 by isometric crystalline nets of cellulose derivatives**. E.S. Patent n. 2607715A1. 2015.
- MÜHLEBACH, S.; DRISCOLL, D.F.; HARDY, G. Pharmaceutical aspects of parenteral nutrition support. In: Sobotka L, editor. **Basics in Clinical Nutrition**. Prague: Galen, 2011: 373-400.
- MÜHLEBACH, S.; FRANKEN, C.; STANGA, Z. **Practical handling of AIO admixtures** – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 10. German Medical Science. 2009.
- MUKHAMETOV, A.; MAMAYEVA, L.; YERBULEKOVA, M.; AITKHOZHAYEVA, G. Fatty acid profile of functional emulsion-based food products containing conventional and unconventional ingredients. **Italian Journal of Food Science**, v. 34, n. 2, p. 89-97, 2022.

- MÜLLER, R. H.; HARDEN, D.; KECK, C. M. Development of industrially feasible concentrated 30% and 40% nanoemulsions for intravenous drug delivery. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 38, n. 4, p. 420-430, 2012.
- MÜLLER, R. H.; SCHMIDT, S.; BUTTLE, I.; AKKAR, A.; SCHMITT, J.; BRÖMER, S. SolEmuls®—novel technology for the formulation of iv emulsions with poorly soluble drugs. **International journal of pharmaceutics**, v. 269, n. 2, p. 293-302, 2004.
- MUNDI, M. S.; MARTINDALE, R. G.; HURT, R. T. Emergence of mixed-oil fat emulsions for use in parenteral nutrition. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, p. 3S-13S, 2017.
- NAGHIBI, M. **Home parenteral nutrition therapy for patients with incurable malignancy and intestinal failure**. 2017. Tese de Doutorado. University of Southampton.
- NAKAJIMA, H. Microemulsions in cosmetics. **Surfactant science series**, v. 66, p. 175-197, 1997.
- NAWAZ, M. A. **Optimización de la formulación y procesado de emulsiones aceite/água de interés nutricional estabilizadas con fosfolípidos de distintos orígenes**. Tese de Doutorado. Universidad de Huelva. 2017.
- NI, C.; LI, B.; DING, Y.; WU, Y.; WANG, Q.; WANG, J.; CHENG, J. Anti-cancer properties of coix seed oil against HT-29 colon cells through regulation of the PI3K/AKT signaling pathway. **Foods**, v. 10, n. 11, p. 2833, 2021.
- NICE: National Collaborating Centre for Acute Care. Nutrition support in adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. **Methods evidence and guidance**. London: 2006.
- NIEMANN, W. D.; NEHNE, J. D. Fat emulsion for parenteral nutrition. 1981.
- NOTZ, Q.; LEE, Z. Y.; MENDER, J.; ELKE, G.; HILL, A.; KRANKE, P.; ROEDER, D.; LOTZ, C.; MEYBOHM, P.; HEYLAND, D. K.; STOPPE, C. Omega-6 sparing effects of parenteral lipid emulsions—an updated systematic review and meta-analysis on clinical outcomes in critically ill patients. **Critical care**, v. 26, n. 1, p. 23, 2022.
- O'BRIEN, R. D. Fats and oils: formulating and processing for applications. **CRC press**, 2008.
- OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V.; CORREA, M. A.; CERA, L. F. R.; FORMARIZ, T. P. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Química nova**, v. 27, n. 1, p. 131-138, 2004.
- OLIVEIRA, D. F. M.; SANCHES, A. C. C. Avaliação do uso e análise de custo de nutrição parenteral para adultos em um hospital público. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, v. 9, n. 3, p. 004, 2018.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids**. From the Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Geneva: WHO, 2008. p. 10-14.

- OSTERTAG, F.; WEISS, J.; MCCLEMENTS, D. J. Low-energy formation of edible nanoemulsions: Factors influencing droplet size produced by emulsion phase inversion. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 388, n. 1, p. 95-102, 2012.
- OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, p. 1-10, 2016.
- PACHECO, M. T. **Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsão à base de óleo de sucupira (*Pterodon spp.*), avaliação de sua toxicidade e bioatividade in vitro**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Goiânia, 2017.
- PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E.W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V.A.; WHITING, P.; MOHER, D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**, v. 372, 2021.
- PANDE, G. et al. Enzymatic synthesis of extra virgin olive oil based infant formula fat analogues containing ARA and DHA: one-stage and two-stage syntheses. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 61, n. 44, p. 10590-10598, 2013.
- PENG, J.; DONG, W. J.; LI, L.; XU, J. M.; JIN, D. J.; XIA, X. J.; LIU, Y. L. Effect of high-pressure homogenization preparation on mean globule size and large-diameter tail of oil-in-water injectable emulsions. **Journal of food and drug analysis**, v. 23, n. 4, p. 828-835, 2015.
- PAREDES, A. J.; ASENSIO, C. M.; LLABOT, J. M.; ALLEMANDI, D. A.; PALMA, S. D. Nanoencapsulation in the food industry: manufacture, applications and characterization. **Journal of Food Bioengineering and Nanoprocessing**, v. 1, n. 1, p. 56-79, 2016.
- PARK J. Y. Total parenteral and enteral nutrition composition. W.O. Patent n. 1986000810A1. 1984.
- PEREIRA, L. J. B.; GARCIA-ROJAS, E. E. **Emulsões múltiplas: formação e aplicação em microencapsulamento de componentes bioativos**. Santa Maria: Ciência Rural, v.45, n.1, p.155-162, 2015.
- PERINI, L.J.A.; STEVANATO, B. F., SARGI, S. C., SHEISA CYLÉIA; VISENTAINER, L. J. E., DALALIO, M. M. O., MATSHUSHITA, M., SOUZA, N. E., VISENTAINER, J. V. (2010). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated FATTY ACID: METABOLISM IN MAMMALS AND IMMUNE RESPONSE. Revista de Nutrição - **Brazilian Journal of Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1075-1086, 2010.
- PERTKIEWICZ, M.; DUDRICK, S.J. Basics in clinical nutrition: Systems for parenteral nutrition, different systems for parenteral nutrition (AIO vs MB). **e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, v. 3, n. 4, p. e123-e124, 2009.

- PHARMACOPEA, U. Globule size distribution in lipid injectable emulsions. **US Pharm. Rockv. MD US Pharm**, v. 1, p. 297-299, 2011.
- PICHARD, C.; SCHWARZ, G.; FREI, A.; ET, A.L. Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study. **Clinical Nutrition**, v. 19, n. 4, p. 245-251, 2000.
- PIRONI, L.; BOEYKENS, K.; BOZZETTI, F.; JOLY, F.; KLEK, S.; LAL, S.; LICHOTA, M.; MUHLEBACK, S.; GOSSUM, A. V.; WANTEN, G.; WHEANTLEY, C.; BISCHOFF, S. C. ESPEN guideline on home parenteral nutrition, **Clinical nutrition**, v. 39, n. 6, p. 1645-1666, 2020.
- PRADELLI, L.; MAYER, K; KLEK, S.; ROSENTHAL, M. D.; POVERO, M.; HELLER, A. R.; MUSCARITOLI, M. Omega-3 fatty acids in parenteral nutrition—a systematic review with network meta-analysis on clinical outcomes. **Clinical Nutrition**, v. 42, n. 4, p. 590-599, 2023.
- PRADELLI, L.; MAYER, K.; KLEK, S.; OMAR ALSALEH, A. J.; CLARK, R. A.; ROSENTHAL, M. D.; HELLER, A. R.; MUSCARITOLI, M.  $\omega$ -3 fatty-acid enriched parenteral nutrition in hospitalized patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 1, p. 44-57, 2020.
- PUDER, M.; GURA, K. M. **Treatment and prevention of liver disease associated with parenteral nutrition (PN)**. U.S. Patent n. US10350186B2. 2003.
- PUDER, M; BISTRAN, B. **Dietary formulations and methods for treatment of inflammation and other disorders**. U.S. Patent n. 8951550B2. 2007.
- PUDER, M.; BISTRAN, B. R. **Dietary emulsion formulations and methods for using the same**. E.P. Patent n. 3191091B1. 2014.
- PUDER, M; GURA, K M. **Methods and compositions relating to emulsions comprising fish oil AND/OR OMEGA-3 FATTY ACIDS**. S.G. Patent n. 10202108769WA. 2017.
- QIAN, C.; MCCLEMENTS, D. J. Formation of nanoemulsions stabilized by model food-grade emulsifiers using high-pressure homogenization: Factors affecting particle size. **Food hydrocolloids**, v. 25, n. 5, p. 1000-1008, 2011.
- RADERMACHER, P.; SANTAK, B.; STROBACH, H.; SCHRÖR, K.; TARNOW, J. Fat emulsions containing medium chain triglycerides in patients with sepsis syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. **Intensive care medicine**, v. 18, n. 4, p. 231-234, 1992.,
- RAMALHO, V. C.; JORGE, N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 755-760, 2006.
- REN, T.; CONG, L.; WANG, Y.; TANG, Y.; TIAN, B; LIN, X.; ZHANG, Y.; TANG, X. Lipid emulsions in parenteral nutrition: Current applications and future developments. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 11, p. 1533-1549, 2013.

- ROZEN, G.; SHOCHAT, I. 2004. structured triglycerides and emulsions comprising same. US7919526B2
- RUDAKOV, O. B.; POLYANSKII, K. K.; ALEKSYUK, M. P. Qualitative identification of milk fat from chromatographic data. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 57, p. 1081-1088, 2002.
- RUSSO, G. L. Dietary n- 6 and n- 3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. **Biochemical pharmacology**, v. 77, n. 6, p. 937-946, 2009.
- SAJJADI, S. Nanoemulsion Formation by Phase Inversion Emulsification: On the Nature of Inversion. **Langmuir**, v. 22, n. 13, p. 5597-5603, 2006.
- SALAMA, G.S.A.; KAABNEH, M. A.; ALMASAEED, M. N.; ALQURAN, M. I. Intravenous lipids for preterm infants: a review. **Clinical Medicine Insights: Pediatrics**, v. 9, p. CMPed. S21161, 2015.
- SALEM J. N. Introduction to polyunsaturated fatty acids. **Backgrounder**, v.3, n.1, p.1-8, 1999.
- SAM, H. The CMYK Digest. Disponível em: <http://cmykdigest.com/23954/o-mercado-global-de-nutricao-parenteraldevera-exceder-us-439-bilhoes-globalmente-ate-2024/>. Acessado em 29 de março de 2020.
- SAMAVATI, V.; EMAM-DJOMEH, Z. A. H. R. A. Stability and rheology of dispersions containing polysaccharide, oleic acid and whey protein isolate. **Journal of Texture Studies**, v.43, n.1, p.63-76, 2011. <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1745-4603.2011.00317.x/pdf>>.
- SANTOS, D. S. **Desenvolvimento e avaliação do potencial antioxidante in vitro de nanoformulações contendo óleo do fruto orbignya phalerata martius**. 2015. Dissertação (Mestrado - Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia) -Universidade de Brasília, 2015.
- SANTOS, F. R. A. **Emulsões múltiplas: formulação, caracterização, estabilidade e aplicações**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. 68 p.
- SARMENTO, C. Com forte crescimento econômico, Ásia investe em ensino superior 2014.<https://oglobo.globo.com/economia/com-forte-crescimento-economico-asia-investe-em-ensino-superior-11212083>
- SCHAFFAZICK, R. S.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, A. R. C. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, set/out, 2003.
- SCHUH, R. S.; BRUXEL, F.; TEIXEIRA, H. F. Physicochemical properties of lecithin-based nanoemulsions obtained by spontaneous emulsification or high-pressure homogenization. **Química Nova**, v. 37, n. 7, p. 1193-1198, 2014.

- SEEKKUARACHCHI, I. N.; TANAKA, K.; KUMAZAWA, H. Formation and Characterization of Submicrometer Oil-in-Water (O/W) Emulsions, Using High-Energy Emulsification. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 45, n. 1, p. 372-390, 2006.
- SHAMSUDDIN, A. F.; YUSUF, E. Palm oil-based parenteral lipid emulsion. M.Y. Patent n. 147332A. 2005.
- SHAMSUDDIN, A. F.; JUFRI, M. Parenteral lipid emulsion and preparation thereof. M.Y. Patent n. 187116. 2010.
- SHINODA, K.; SAITO, H. The effect of temperature on the phase equilibria and the types of dispersions of the ternary system composed of water, cyclohexane, and nonionic surfactant. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 26, n. 1, p. 70-74, 1968.
- SILVA, C. D. S.; MACHADO, B. A. S. Challenges in the Development Process of Lipid Nanoemulsions for Parenteral Nutrition. **Journal of Bioengineering, Technologies and Health**. v.7 n. 2, 2024.
- SILVA, F. A. M.; BORGES, M. F. M.; FERREIRA, M. A. Métodos para avaliação do grau de oxidação lipídica e da capacidade antioxidante. **Química nova**, v. 22, n. 1, p. 94-103, 1999.
- SILVA, H. D.; CERQUEIRA, M. A.; VICENTE, A. A. Influence of surfactant and processing conditions in the stability of oil-in-water nanoemulsions. **Journal of Food Engineering**, v. 167, Part B, p. 89-98, 2015.
- SILVA, R. **Estabilização de emulsões de óleo de castanha do Brasil utilizando caulinita**. Tese- Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Exatas. Programa de Pós-graduação em Química, 2018.
- SIMOPOULOS, A. P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 56, n. 8, p. 365-379, 2002.
- SINGH, Y.; MEHER, J. G.; RAVAL, K.; KHAN, F. A.; CHAURASIA, M.; JAIN, N. K.; CHOURASIA, M. K. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, 252, 28-49. 2017.
- SIQUEIRA J.; SMILEY, D.; NEWTON, C.; LE, N.A.; GOSMANOV, A.R.; SPIEGERMAN, R.; PENG, L.; OSTEEN, S.J.; JONES, D.P.; QUYYMI, A.A.; ZIEGIER, T.R.; UMPIERREZ, G.E. Substitution of standard soybean oil with olive oil-based lipid emulsion in parenteral nutrition: comparison of vascular, metabolic, and inflammatory effects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.96, n.10, p.3207-3216, 2011.
- SOLANS, C.; IZQUIERDO, P.; NOLLA, J.; AZEMAR, N.; GARCIA-CELMA, M. J. Nano-emulsions. **Current opinion in colloid & interface science**, v. 10, n. 3-4, p. 102-110, 2005.
- SOLANS, C.; SOLÉ, I. Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 17, n. 5, p. 246-254, 2012.

- SOMMERMEYER D. K.; WEIDLER B. P. D. **High-calorie, low-osmolarity solution for total parenteral nutrition via periperal-venous administration**. E.P. Patent n. 0625313A1. 1993.
- SOUZA, C.O.; LEITE, M.E.Q.; LASEKAN, J.; BAGGS, G.; PINHO, L.S.; DRUZIAN, J.I.; RIBEIRO, T.C.M.; MATTOS, Â.P.; MENEZES-FILHO, J.A.; COSTA-RIBEIRO, H. Milk proteins-based formulas containing different oils affect fatty acids balance in term infants: A randomized blinded crossover clinical trial. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, p. 1-11, 2017.
- STAVEN, V.; WANG, S.; GRØNLIE, I.; THO, I. Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs. **Nutrition journal**, v. 15, p. 1-18, 2015.
- STEGER, P.K.; MÜHLEBACH, S. Lipid peroxidation of intravenous lipid emulsions and *all-in-one* admixtures in total parenteral nutrition bags: the influence of trace elements. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 24, n. 1, p. 37-41, 2000.
- STEVEN, K. Global Nutrição Parenteral Relatório Mercado Insights 2020-2026: Baxter InternationalInc., B. Braun Melsungen AG, Allergan Plc, Grifols, S.A. Acesso em: 18 de setembro de 2020. Zion Market Research. Disponível em: <http://cmykdigest.com/32551/global-nutricao-parenteral-relatorio-mercado-insights-2020-2026-baxter-internationalinc-b-braun-melsungen-ag-allergan-plc-grifols-s-a/>
- SALUNKHE, D.K. World Oilseeds: Chemistry, Technology, and Utilization; Van Nostrand Reinhold: New York, NY, USA, 1992.
- SURI, K.; SINGH, B.; KAUR, A.; SINGH, N. Impact of roasting and extraction methods on chemical properties, oxidative stability and Maillard reaction products of peanut oils. **Journal of food science and technology**, v. 56, p. 2436-2445, 2019.
- SUTRADHAR, K. B.; AMIN, M. L. Nanoemulsions: increasing possibilities in drug delivery. **European Journal of Nanomedicine**, v. 6, n. 1, p. 53-53, 2014.
- SUYAL, J.; GANESH, B. An introductory review article on nanoemulsion. **J. Pharm. Pharm. Sci**, v. 2, p. 35-40, 2017.
- TADROS, T.; IZQUIERDO, P.; ESQUENA, J.; SOLANS, C. Formation and stability of nano-emulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 108–109, n. 0, p. 303-318, 2004.
- TAHVONEN, R. L.; SCHWAB, U. S.; LINDERBORG, K. M.; MYKKÄNEN, H. M.; KALLIO, H. P. Black currant seed oil and fish oil supplements differ in their effects on fatty acid profiles of plasma lipids, and concentrations of serum total and lipoprotein lipids, plasma glucose and insulin. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 16, n. 6, p. 353-359, 2005.
- TAN, S. F.; MASOUMI, H. R. F.; KARJIBAN, R. A.; STANSLAS, J.; KIRBY, B. P.; BASRI, M.; BASRI, H. B. Ultrasonic emulsification of parenteral valproic acid-loaded nanoemulsion with response surface methodology and evaluation of its stability. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 29, p. 299-308, 2016.

- TANAKA Y.; IWAMURA S.; HASEGAWA K. **Fat emulsion for intravenous injection**. J.P. Patent n. H01146818A. 1987.
- TAO J.; JIANG D.; CHENG F.; ZHAO X.; YANG L.; FENG W. **Novel injection composition for packaging fat emulsion and amino acid (17) glucose (11 percent)**. C.N. Patent n. 103735607A. 2014.
- TSUDA Y.; MURASHIMA R.; NAWA Y.; ABE S.; SAKABE S. **Fat emulsion**. J.P. Patent n. H0558878A. 1991.
- TYRRELL, R. M. The molecular and cellular pathology of solar ultraviolet radiation. **Molecular aspects of medicine**, v. 15, n. 1, p. 1, 1994.
- UMPIERREZ, G. E.; EPIEGELMAN R.; ZHAO, R.V.; SMILEY, D. D.; PINZON, I.; GRIFFITH, D.P.; PENG, L.; MORRIS, L. M.; GARCIA, H.; THOMAS, C.; NEWTON, C. A. A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition. **Critical care medicine**, v. 40, n. 6, 1792- 1800, 2012.
- VANEK, V.W.; ALLEN, D.L.S.P.; BISTRAN, B.; COLLIER, S.; GURA, K.; MILES, J.M.; VALENTINE, C.J.; KOICHEVAR, M. ASPEN Position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. **Nutrition in Clinical Practice American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 27, p. 150-192, 2012a.
- VANEK, V.W.; SEIDNER, D.L.; BISTRAN, B.; GURA, K.; VALENTINE, C.J. Novel nutrient task force, intravenous fat emulsions workgroup, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN position paper: clinical role for alternative intra-venous fat emulsions. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 27, n. 2, p. 150-192, 2012b.
- VASCONCELOS, P. R. L. Fish- and plant-oil-based preparations used as a nutritional supplement. W.O. Patent n. 2011113128A1. 2011.
- VERLEYEN, T.; FORCADES, M.; VERHÉ, R.; DEWETTINCK, K.; HUYGHEBAERT, A.; DE GREYT, W. Analysis of free and esterified sterols in vegetable oils. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 79, n. 2, p. 117-122, 2002.
- VERMA, S.; KUMAR, N.; KUMAR, U.; JAIN, G. Nanoemulsion: An exceptional mode for delivery of poorly soluble drug. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Volume 7, Issue 2, 374-392 2017.
- VIJAIMOHAN, K; JAINU, M.; SABITHA, K. E.; SUBRAMANIAM, S.; ANANDHAN, C.; DEVI, C. S. Beneficial effects of alpha linolenic acid rich flaxseed oil on growth performance and hepatic cholesterol metabolism in high fat diet fed rats. **Life sciences**, v. 79, n. 5, p. 448-454, 2006.
- VINNARS, E.; WILMORE, D. Jonathan Rhoads symposium papers. History of parenteral nutrition. **Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 27, n. 3, p. 225-231, 2003.

- WAITZBERG, D. L.; TORRINHAS, R. S. The complexity of prescribing intravenous lipid emulsions. **Intravenous Lipid Emulsions**, v. 112, p. 150-162, 2015.
- WAITZBERG, D. L.; BELLINATI-PIRES, R.; YAMAGUCHI, N.; MASSILI-OKU, S.; SALGADO, M. M.; HYPOLITO, I. P.; SOARES, C. S.; GONCALVES, E. L.; FURST, P. Influence of medium-chain triglyceride-based lipid emulsion on rat polymorphonuclear cell functions. **Nutrition**, v. 12, n. 2, p. 93-99, 1996.
- WAITZBERG, D. L.; CORREIA, M. I. Strategies for high-quality nutrition therapy in Brazil. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 40, n. 1, p. 73-82, 2016.
- WAITZBERG, D. L.; TORRINHAS, R. S.; JACINTHO, T. M. New parenteral lipid emulsions for clinical use. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 30, n. 4, p. 351-367, 2006.
- WANG, H.; SU, S.; WANG, C.; HU, J.; DAN, W.; PENG, X. Effects of fish oil-containing nutrition supplementation in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. **Burns & trauma**, v. 10, p. tkac012, 2022.
- WANTEN, G. J. Parenteral lipids: safety aspects and toxicity. In: (Ed.). **Intravenous Lipid Emulsions: Karger Publishers**, v.112, 2015. p.63-70.
- WANTEN, G. J.A; CALDER, P. C. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. **The American journal of clinical nutrition**, v. 85, n. 5, p. 1171-1184, 2007.
- WATROBSKA-SWIETLIKOWSKA, Dorota. Stability of commercial parenteral lipid emulsions repacking to polypropylene syringes. **PLoS One**, v. 14, n. 4, p. e0214451, 2019.
- WEI, P.; ZHAO, F.; WANG, Z., WANG, Q.; CHAI, X.; HOU, G., MENG, Q. Sesame (*Sesamum indicum* L.): A comprehensive review of nutritional value, phytochemical composition, health benefits, development of food, and industrial applications. **Nutrients**, v. 14, n. 19, p. 4079, 2022.
- WILMORE, D.W.; DUDRICK, S. J. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. **JAMA**, v. 203, p. 860-864, 1968.
- WILSON, R. J.; LI, Y.; YANG, G.; ZHAO, C. X. Nanoemulsions for drug delivery. **Particuology**, 64: 85–97. 2022.
- WOOSTER, T.J.; GOLDING, M.; SANGUANSRI, P. Impact of Oil Type on Nanoemulsion Formation and Ostwald Ripening Stability. **Langmuir**, 24, 12758-12765, 2008.
- XIE, D.; JIN, J.; SUN, J.; LIANG, L.; WANG, X.; ZHANG, W.; WANG, X; JIN, Q. Comparison of solvents for extraction of krill oil from krill meal: Lipid yield, phospholipids content, fatty acids composition and minor components. **Food Chemistry**, v. 233, p. 434-441, 2017.
- XU, W.; CAI, H.; YUAN, C.; GUAN, W.; LIU, J.; LI, J.; TANG, S.; MOU, X.; YANG, Y.; LI, J.; XIONG, S. Tea-seed oil fat emulsion injection and preparing method and application thereof. CN105616710A. 2015.

- XU, X.; HUANG, H.; TIAN, M. X.; HU, R. C.; DAI, Z.; JIN, X. A four-oil intravenous lipid emulsion improves markers of liver function, triglyceride levels and shortens length of hospital stay in adults: a systematic review and metaanalysis. **Nutrition Research**, v. 92, p. 1-11, 2021.
- YADAV, H.; MAHALVAR, A.; PRADHAN, M.; YADAV, K.; SAHU, K. K.; YADAV, R. Exploring the potential of phytochemicals and nanomaterial: A boon to antimicrobial treatment. **Medicine in Drug Discovery**, v. 17, p. 100151, 2023
- YU, Y.; ZHANG X.; LI, G.; JIANG, F.; FENG, W. **Medium-and-long-chain fat emulsion/amino acid (16)/glucose (16 percent) composition for injection**. C.N. Patent n. 103720741A. 2014.
- YU, J.; TANG, Y.; YE, Y.; ZHANG, Z. Efficacy, Safety, and Preparation of Standardized Parenteral Nutrition Regimens: Three-Chamber Bags vs Compounded Monobags—A Prospective, Multicenter, Randomized, Single-Blind Clinical Trial. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. 4, p. 545-551, 2017.
- YU, L.; DUAN, Y.; FAN, T. Innovation performance of new products in China's high-technology industry. **International Journal of Production Economics**, v. 219, p. 204-215, 2020.
- ZAINOL, S.; BASRI, M.; BASRI, H. B.; SHAMSUDDIN, A. F.; ABDUL-GANI, S. S.; KARJIBAN, R. A.; ABDUL-MALEK, E. Formulation optimization of a palm-based nanoemulsion system containing levodopa. **International journal of molecular sciences**, v. 13, n. 10, p. 13049-13064, 2012.
- ZANATTA, C. F.; MERCADANTE, A. Z. Carotenoid composition from the Brazilian tropical fruit camu-camu (*Myrciaria dubia*). **Food Chemistry**, 101, 1526–1534, 2007.
- ZERATI, A. E.; WOLOSKE, N.; LUCCIA, N. D.; PUECH-LEÃO, P. Totally implantable venous catheters: history, implantation technique and complications. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 16, n. 2, 2017.
- ZHANG, D.; LI, X.; ZHANG, Z.; ZHANG, J.; SUN, Q.; DUAN, X.; CAO, Y. Influence of roasting on the physicochemical properties, chemical composition and antioxidant activities of peanut oil. **Lwt**, v. 154, p. 112613, 2022.
- ZHAO, J.; FIGUEIREDO, K. A.; DE CARVALHO BARROS, I.; DA SILVA, J. F.; COELHO, M. L.; DA SILVA LOPES, L. Preparation and characterization of microemulsions based on Antarctic krill oil. **Marine drugs**, v. 18, n. 10, p. 492, 2020.
- ZHAO, Y.; WANG, C. Effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy: A meta-analysis of randomized control trials in China. **Medicine**, v. 97, n. 16, p. e0472, 2018
- ZHOU, Y.; WANG, D.; DUAN, H.; ZHOU, S.; GUO, J.; YAN, W. The potential of natural oils to improve inflammatory bowel disease. **Nutrients**, v. 15, n. 11, p. 2606, 2023.
- ZHU, X.; XIAO, Z.; XU, Y.; ZHAO, X.; CHENG, P.; CUI, N.; CUI, M.; LI, J.; ZHU, X. 2016. Differential impacts of soybean and ash oils on hepatocyte lipid droplet accumulation and

endoplasmic reticulum stress in primary rabbit hepatocytes. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2016, n. 1, p. 9717014, 2016.

## Anexos

### Produção Técnica e Científica

#### Participação em Eventos:

SILVA, C. D. S.; MACHADO, B. A. S. Emulsões lipídicas parenterais: Mapeamento tecnológico através da análise de patentes. **VI Seminário de Avaliação de Pesquisa Científica e Tecnológica (SAPCT) e V Workshop de Integração e Capacitação em Processamento de Alto Desempenho (ICPAD)**, realizado no período de 19 a 20 de junho de 2021, SENAI CIMATEC.

SILVA, C. D. S.; MACHADO, B. A. S. Desenvolvimento de nanoemulsão lipídica com potencial aplicação em terapia nutricional parenteral. **VII Seminário de Avaliação de Pesquisa Científica e Tecnológica (SAPCT) e V Workshop de Integração e Capacitação em Processamento de Alto Desempenho (ICPAD), Inteligência Artificial para Inovação na Indústria 4.0**, realizado no período de 19 a 20 de maio de 2024, SENAI CIMATEC.

SILVA, C. D. S.; MACHADO, B. A. S. Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsão lipídica a partir de óleo vegetal com potencial aplicação na nutrição parenteral. **VIII Seminário de Avaliação de Pesquisa Científica e Tecnológica (SAPCT) e V Workshop de Integração e Capacitação em Processamento de Alto Desempenho (ICPAD), Desafios e Oportunidades para o desenvolvimento da economia Azul**, realizado no período de 18 a 20 de maio de 2023, SENAI CIMATEC.

SILVA, C. D. S.; MACHADO, B. A. S. Desafios do processo de desenvolvimento de nanoemulsões lipídica aplicadas na nutrição parenteral. **IX Seminário de Avaliação de Pesquisa Científica e Tecnológica (SAPCT)**, realizado no período de 16 a 17 de maio de 2024, SENAI CIMATEC.

#### Artigos científicos publicados:

SILVA, C. D. S.; MACHADO, B. A. S. Challenges in the Development Process of Lipid Nanoemulsions for Parenteral Nutrition. **Journal of Bioengineering, Technologies and Health**. v.7 n. 2, 2024.

## Apêndice

Informações complementares a Figura 15 relacionadas as referências para as fontes de ácidos graxos dos óleos

| Óleo                                     | Ácido graxo majoritário        | Referências                                 |
|------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
| Buriti                                   | Ácido oleico (18:1)            | (DE SOUSA et al., 2022)                     |
| Óleo de palmiste                         | Triglicerídeos de Cadeia Média | (RUDAKOV et al., 2002)                      |
| Óleo de krill                            | EPA EDHA                       | (GOUVEIA, 2016)                             |
| Óleo de coco                             | Triglicerídeos de Cadeia Média | (Ren et al., 2013)                          |
| Óleo de macadâmia purificado             | Ácido oleico (18:1)            | (HASEGAWA; TANAKA, 1986)                    |
| Óleo de algas                            | DHA                            | (KUS-YAMASHITA; MANCINI-FILHO, 2017)        |
| Óleo de camélia (óleo de semente de chá) | Ácido oleico (18:1)            | (KUS-YAMASHITA; MANCINI-FILHO, 2018)        |
| Azeite                                   | Ácido oleico (18:1)            | (REN et al., 2013)                          |
| Óleo de erva Perilla                     | a-LA(18:3)                     | (ZHOU et al., 2023)                         |
| Óleo de Brucea Javanica                  | Ácido oleico (18:1)            | (ZHOU et al., 2023)                         |
| Óleo de semente de Coix                  | Ácido oleico (18:1)            | (NI et al., 2021)                           |
| Óleo de linhaça                          | a-LA(18:3)                     | (REN et al., 2013)                          |
| Óleo de esporos de Ganoderma lucidum     | EPA                            | (ÁLVAREZ; AKOH, 2016)                       |
| Óleo de Herba Artemisiae Annuae          | Ácido palmítico                | (KURSAT et al., 2015)                       |
| Óleo de cúrcuma Zedoário                 | Ácido oleico (18:1)            | (JAISWAL; NAIK, 2021)                       |
| Óleo de noz                              | Ácido linoleico (18:2)         | (JINGNAN WANG, XIAORONG WANG. 2010)         |
| Óleo de argan                            | Ácido oleico (18:1)            | (DA ROCHA et al., 2021)                     |
| Azeite de dendê                          | Ácido oleico (18:1)            | (RUDAKOV et al., 2002)                      |
| Óleo de peixe                            | EPA EDHA                       | (REN et al., 2013)                          |
| Óleo de algodão                          | Ácido linoleico (18:2)         | (FONSECA; GUTIERREZ, 1974)                  |
| Óleo de amendoim                         | Ácido oleico (18:1)            | (ANNISA; WIDAYAT, 2018)                     |
| Óleo de primula                          | Ácido linoleico (18:2)         | (FERREIRA, 2022)                            |
| Óleo de borragem                         | Ácido linoleico (18:2)         | (FERREIRA, 2021)                            |
| Óleo de algas                            | EPA E DHA                      | (FOOD STANDARDS USTRALIA NEW ZEALAND, 2003) |

|                                   |                        |                                        |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------------------------|
| Óleo fúngico                      | EPA                    | (ÁLVAREZ; AKOH, 2016)                  |
| Óleo de tomate                    | Ácido linoleico (18:2) | (CANTARELLI, 1993)                     |
| Óleo marinho                      | EPA E DHA              | (DAVIDSON et al., 1991)                |
| Óleo de semente de groselha preta | Ácido linoleico (18:2) | (TAHVONEN et al., 2005)                |
| Óleo de gergelim                  | Ácido oleico (18:1)    | (ASGHAR; MAJEED, 2013)                 |
| Óleo de Centeio                   | Ácido linoleico (18:2) | (MUKHAMETOV, 2022)                     |
| Óleo de colza                     | Ácido oleico (18:1)    | (RUDAKOV; POLYANSKII.; ALEKSYUK, 2002) |
| Óleo de pistache                  | Ácido oleico (18:1)    | (HASEGAWA; TANAKA, 1986)               |
| Óleo de macadâmia                 | Ácido oleico (18:1)    | (HASEGAWA; TANAKA, 1987)               |
| Óleo de abacate                   | Ácido oleico (18:1)    | (HASEGAWA; TANAKA, 1988)               |
| Óleo de milho                     | Ácido linoleico (18:2) | (REN et al., 2013)                     |
| Óleos de girassol                 | Ácido linoleico (18:2) | (REN et al., 2013)                     |
| Óleo de semente de cártamo        | Ácido linoleico (18:2) | (REN et al., 2013)                     |
| Óleo de semente de uva            | Ácido linoleico (18:2) | (INGENBLEEK et al., 1982)              |
| Óleo de soja                      | Ácido linoleico (18:2) | (REN et al., 2013)                     |

*Fonte: Autoria própria*