

Posicionamento BRASPEN sobre o uso clínico de ômega 3 via parenteral

BRASPEN position on the clinical use of parenteral omega 3

DOI: 10.37111/braspenj.2022.BRASPEN_position_w3

Melina Gouveia Castro¹
Raquel Susana Matos de Miranda Torrinhas²
Dan Linezky Waitzberg³
Maria de Lourdes Teixeira da Silva⁴
José Eduardo de Aguiar-Nascimento⁵
Juliana Tepedino Martins Alves⁶
Marcia de Souza Antunes⁷
Gabrielle Carassine Costa⁸
Rubens Feferbaum⁹
Juliana Zanetti Machado¹⁰
Liane Brescovici Nunes de Matos¹¹
Thais Manfrinato Miola¹²
Lilian Moreira Pinto¹³
Pedro Eder Portari Filho¹⁴
Maria Isabel Toulson Davisson Correia¹⁵

1. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Médica da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN) do Hospital Israelita Albert Einstein; Coordenadora da Pós-graduação de Terapia Nutricional em pacientes graves do Hospital Israelita Albert Einstein; São Paulo, SP, Brasil.
2. Graduação em Ciências Exatas e Experimentais do Instituto Presbiteriano Mackenzie. Mestre e Doutora em Ciências em Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenadora do grupo de pesquisa Metanutri - Laboratório de Nutrição e Cirurgia Metabólica do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM-35), São Paulo, SP, Brasil.
3. Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Diretor Presidente do Ganep – Nutrição Humana; Coordenador da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN) do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital Santa Catarina, São Paulo, SP, Brasil.
4. Mestre em Gastroenterologia, Especialista em Nutrição Parenteral em Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNEP), Diretora do GANEP – Nutrição Humana, Coordenadora da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN) do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – BP Unidade Paulista e Mirante, São Paulo, SP, Brasil.
5. Professor Doutor, Titular aposentado da Universidade Federal de Mato Grosso; Diretor do curso de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG) – Mato Grosso; Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNEP); Editor do Braspen Journal; Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões e do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva; Criador do Projeto ACERTO, Cuiabá, MT, Brasil.
6. Especialista em Terapia Nutricional pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNEP) e em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN), São Paulo, SP, Brasil.
7. Farmacêutica industrial pela Universidade Federal Fluminense (UFF), Especialista em Terapia Nutricional Enteral e Parenteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNEP), Mestre em Patologia Experimental pela Faculdade de Medicina da UFF, Doutora em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Comissão de Terapia Nutricional do Hospital Universitário Antônio Pedro da UFF, Professora do curso de especialização em terapia nutricional da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
8. Especialista em Nutrição Parenteral em Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNEP), Nutricionista do Ganep e da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN) do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – BP Paulista e Mirante, São Paulo, SP, Brasil.
9. Professor Livre-docente em Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Especialista em Neonatologia e Terapia Intensiva pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE). Presidente dos Departamentos Científicos de Suporte Nutricional da SBP e de Nutrologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP), São Paulo, SP, Brasil.
10. Coordenadora do Serviço de Nutrição e Dietética e Coordenadora da Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional (EMTN) do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – BP Unidade Paulista, São Paulo, SP, Brasil.
11. Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo; Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNEP); Hospital Vila Nova Star; A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil.
12. Doutora em Ciências Fundação Antônio Prudente; A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil.
13. Médica Intensivista titulada pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e Médica Nutróloga pós-graduada pela Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) e titulada pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN/SBNEP); Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.
14. Professor Associado do Departamento e Cirurgia da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Membro da Comissão de Terapia Nutricional do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Vice presidente do Colégio Brasileiro de Cirurgiões Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Mestrado em Medicina (Cirurgia Gastroenterológica) pela Universidade Federal Fluminense e Doutorado em Medicina (Cirurgia Geral) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
15. Professora titular aposentada, departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, médica da Eterna Rede Mater Dei e Hospital Semper, Belo Horizonte, MG, Brasil.

RESUMO

As emulsões lipídicas (EL) são componentes importantes da nutrição parenteral (NP), servindo como fonte condensada de energia e ácidos graxos essenciais. Além disso, os lipídios modulam uma variedade de funções biológicas, incluindo respostas inflamatórias e imunológicas, coagulação e sinalização celular. Um conjunto crescente de evidências sugere que EL com óleo de peixe (OP) confere benefícios clínicos importantes, por meio de supressão de mediadores inflamatórios e ativação de vias envolvidas na resolução do quadro inflamatório. Esta revisão apresenta evidências de que a inclusão de EL com OP, em pacientes que necessitem NP, determina resultados estatisticamente significativos e clinicamente relevantes sobre marcadores bioquímicos e desfechos clínicos, tais como redução do risco de infecção e duração da ventilação mecânica, assim como diminuição do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e no hospital, em pacientes cirúrgicos e críticos que necessitam de NP. Resultados similares são reportados em enfermos que necessitam de NP domiciliar. Dados de recentes de metanálises avaliando farmacoeconomia indicam que EL com OP versus EL padrão, em adultos gravemente enfermos ou cirúrgicos, são custo efetivas.

ABSTRACT

Lipid emulsions (LE) are a major component of parenteral nutrition (PN), serving as a condensed source of energy and essential fatty acids. In addition, lipids modulate a variety of biologic functions, including inflammatory and immune responses, coagulation, and cell signaling. A growing body of evidence suggests that lipid emulsions containing ω -3 fatty acids from fish oil (FO) confer important clinical benefits via suppression of inflammatory mediators and activation of pathways involved in the resolution of inflammation. This review of the evidence demonstrates that the inclusion of FO in intravenous LE provides statistically significant and clinically relevant improvements in biochemical markers and clinical outcomes such as a reduced risk of infection and duration of mechanical ventilation, as well as decreased length of stay in the intensive care unit (ICU) and in the hospital in both surgical and critically ill patients who require parenteral nutrition (PN). Such benefits have also been reported in patients requiring home PN. Pharmacoeconomic evaluations comparing lipid emulsions containing ω -3 fatty acids with standard LE in critically ill and surgical populations have shown that using the former ILE is a cost-effective strategy.

Unitermos:

Nutrição parenteral. Ácidos Graxos Ômega-3. Emulsões Gordurosas Intravenosas.

Keywords:

Parenteral nutrition. Fatty Acids, Omega-3. Fat Emulsions, Intravenous.

Endereço para correspondência

Melina Gouveia Castro
R. Abílio Soares, 233 - cj 144 - Paraíso - São Paulo,
- SP, Brasil - CEP 04005-000
E-mail: melinagcastro@gmail.com

Submissão

12 de abril de 2022

Aceito para publicação

14 de junho de 2022

INTRODUÇÃO

A infusão endovenosa de emulsões lipídicas (ELs) constitui a principal fonte de energia não-glicídica de alta densidade calórica (~9 kcal/g) e de ácidos graxos (AGs) essenciais para pacientes em nutrição parenteral (NP)¹. Ao permitir a redução do fornecimento de glicose, a infusão de ELs minimiza os riscos de hiperglicemia e insuficiência hepática. Além disso, AGs provenientes de ELs participam do transporte de vitaminas lipossolúveis e podem ser utilizados para a síntese de estruturas da membrana celular, hormônios e outros biomediadores lipídicos ativos¹.

ELs devem ser prescritas como parte integral da NP exclusiva ou da NP complementar à nutrição enteral ou oral, ou seja, quando a administração de nutrientes por via enteral ou oral for totalmente contraindicada ou insuficiente, em pacientes desnutridos ou em risco de desnutrição e que não alcançam as necessidades nutricionais entre três e sete dias². Atualmente, ELs disponíveis para uso clínico são compostas por distintas fontes de gordura e fornecem diferentes tipos e proporções de AGs. As diferentes ELs são caracterizadas por propriedades nutricionais, estruturais e reguladoras, com conteúdo específico de AGs, que podem influenciar o metabolismo corporal, a sinalização celular e a resposta imunológica¹. Em particular, os ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) - araquidônico (ARA), eicosa-pentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) influenciam a composição e fluidez de membranas celulares e são

precursores de mediadores imunológicos que participam de todas as etapas da inflamação. Entretanto, enquanto ARA (AGPI da família ômega-6) tem potencial pró-inflamatório, imunossupressor e pró-trombótico, EPA e DHA (AGPIs da família ômega-3) têm propriedades anti-inflamatórias e anti-trombóticas³. Nesse contexto, a prescrição de ELs deve ser orientada pelo perfil metabólico do paciente. Em enfermos hipermetabólicos, ELs padrão baseadas exclusivamente em óleo de soja (OS), ricas em ARA e precursores, devem ser evitadas em favor de ELs mais modernas, contendo triglicérides de cadeia média (TCM), óleo de oliva (OO) ou óleo de peixe (OP). Particularmente, como fonte rica de AGPIs ômega-3, ELs contendo óleo de peixe podem beneficiar pacientes em estado crítico, pois permitem melhor modulação da resposta imunológica⁴.

ELs comerciais ricas em AGPIs ômega-3 podem ser compostas apenas por OP ou por combinação com outras gorduras. Por ser desprovida de AGPIs ômega-6 essenciais, EL composta apenas por óleo de peixe é normalmente administrada durante a infusão de ELs convencionais, compostas por óleo de soja isolado ou por mistura com TCM (1:1 v/v) ou óleo de oliva (2:8 v/v). A infusão de EL contendo óleo de peixe visa aumentar a disponibilidade orgânica de EPA e DHA e melhorar a razão de AGPI ômega-6:ômega-3, reduzindo a quantidade de AGPIs ômega-6⁵.

A NP representa fonte substancial de consumo de recursos de saúde, assim o fator custo-benefício das diferentes ELs

deve ser considerado ao selecionar-se aquela mais adequada à condição clínica do paciente. Em comparação com as ELs sem OP, estudos fármaco-econômicos europeus (Itália, França, Alemanha e Reino Unido) destacaram que a infusão de ELs contendo OP pode gerar economia média equivalente a US\$ 3.601 - US\$ 4.411 por paciente em unidade de terapia intensiva (UTI - cirúrgico ou não-cirúrgico) e US\$ 540 - US\$ 1.620 por paciente cirúrgico sem internação em UTI⁶. Similarmente, estudos farmacoeconômicos com pacientes críticos chineses destacaram melhores resultados clínicos e menores custos gerais de saúde (economia média aproximada ao equivalente a US\$ 1.421) com uso de EL composta apenas por OP; enquanto ELs contendo OP em mistura pronta para uso gerou economia aproximada equivalente a US\$ 6.937 por paciente^{7,8}.

As avaliações fármaco-econômicas descritas sugerem que o uso de ELs contendo OP como fonte de AGPIs ômega-3 pode ser boa estratégia para a economia de recursos financeiros, em comparação às ELs padrão sem OP⁹. Essa economia parece estar associada ao efeito de AGPIs ômega-3 sobre a redução no tempo de internação hospitalar e/ou UTI e no menor uso de antibióticos, devido à diminuição da incidência de infecções nosocomiais⁶⁻⁸. Em pacientes críticos e cirúrgicos em NP, o maior custo na aquisição de ELs ricas em AGPIs ômega-3 é, portanto, mais do que compensado e pode beneficiar o paciente.

O objetivo desta revisão é sugerir orientações para o uso de ELs ricas em AGPIs ômega-3, com amparo em recomendações formais de diretrizes de várias sociedades de nutrição.

MÉTODO

Esse artigo avalia a eficácia do uso de NP com OP comparando-se com ELs padrão e baseia-se em recentes diretrizes de nutrição clínica para pacientes críticos, cirúrgicos e falência intestinal crônica, consenso de especialistas,

metanálises, estudos prospectivos, randomizados e mascarados, assim como revisões de literatura, publicados nos últimos anos.

Aspectos Bioquímicos, Fontes e Biodisponibilidade de Ácidos Graxos Ômega-3

AGs são ácidos carboxílicos formados por cadeias não ramificadas, compostas por número par de átomos de carbono, unidos por ligações simples (saturados) ou duplas (insaturados)¹⁰. Os AGs ômega-3 compreendem família de AGPIs de cadeia longa, cuja primeira dupla-ligação encontra-se entre o terceiro e quarto carbono, a partir do radical metil da cadeia carboxílica¹¹. O AGPI ômega-3 regularmente consumido na dieta corresponde ao ácido alfa-linolênico (AAL), encontrado em grande quantidade em vários vegetais³.

Os animais, incluindo-se os seres humanos, não possuem as enzimas delta (Δ)-12 e Δ -15 dessaturases, responsáveis por adicionar duplas ligações antes do nono carbono da cadeia de AGs, a partir da extremidade metil. Portanto, o AAL não pode ser produzido endogenamente pelo organismo humano e é exclusivamente obtido pela dieta (por isso, chamado de essencial). Por outro lado, por processos enzimáticos sequenciais de alongamento e dessaturação, o AAL pode ser endogenamente convertido por animais a outros AGPIs ômega-3, o que inclui EPA e DHA¹¹.

Entretanto, as taxas de conversão endógena de AAL em EPA e DHA pelo organismo humano são muito baixas¹². Por outro lado, esses AGPIs ômega-3 são encontrados em altas quantidades em óleos de peixe, principalmente daqueles que habitam águas geladas e profundas, que consomem grande quantidade de algas¹³. Assim, o consumo de determinados peixes ou de óleo de peixe constitui a maior fonte dietética de EPA e DHA para o organismo humano, com concentrações que variam de acordo com a espécie. As principais características dos AGPIs n-3 encontram-se descritas no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais características dos ácidos graxos ômega-3.

Características químicas

Gorduras poli-insaturadas de cadeia longa, com a primeira dupla ligação presente entre o terceiro e o quarto carbonos

Principais representantes

Ácido alfa-linolênico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico, ácido docosaenoico (DHA), eicosanoides (série ímpar)

Principais fontes

Óleo de peixe, linhaça, óleo de canola, peixes de água fria (salmão, truta, sardinha, arenque)

Metabolismo

Sofrem hidrólise pela enzima lipoproteína lípase no tecido adiposo e muscular

Os ácidos graxos livres são transportados pelo sangue, ligados à albumina, ou são captados e reesterificados a triglicérides nos tecidos adiposo e muscular

Metabolismo

Dependem da carnitina para oxidação na mitocôndria

São metabolizados no fígado (principalmente) e no tecido adiposo, de onde são transportados na forma de VLDL

Função

Componentes celulares (fluidez e funções de membrana) e de fosfolípidos plasmáticos

Síntese de mediadores lipídicos que iniciam a inflamação (leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos por EPA) e de mediadores especializados pró-resolução (resolvinas, protectinas e maresinas por EPA e DHA)

Modulação da inflamação, metabolismo

Funções cerebrais e a transmissão de impulsos nervosos

Deficiência

Sintomas neurológicos, redução da acuidade visual, lesões de pele, retardo do crescimento, diminuição da capacidade de aprendizado e eletroretinograma anormal

Interação entre Ácidos Graxos Poli-Insaturados de Cadeia Longa - Relação Ômega 3:Ômega 6

Uma vez que o organismo de mamíferos não possui a maquinaria enzimática necessária para síntese endógena de EPA e DHA, a disponibilidade orgânica desses AGPIs ômega-3 é altamente condicionada à ingestão dietética¹¹. O perfil lipídico leucocitário sofre influência da composição de AGs da dieta, o que pode influenciar a proporção celular de AGPIs ômega-3 e ômega-6⁵. Digno de nota, a dieta humana (principalmente em países ocidentais) tem razões AGPI ômega-3:ômega-6 muito baixas (~1:20), sugerindo que este ácido graxo seja usualmente baixo no organismo¹⁴.

Em modelos experimentais e em humanos, frente a um estímulo agressor ou antigênico, a alta disponibilidade celular de AGPI ômega-6 (especialmente ARA) favorece respostas inflamatórias intensas e lesivas¹⁵. Por outro lado, a maior ingestão de AGPI ômega-3 (especialmente EPA e DHA), seja pela dieta ou suplementação, pode aumentar razões celulares de AGPI ômega-3:ômega-6¹⁶. Essas alterações favorecem respostas imunológicas mais eficientes e menos danosas, em termos de potencial inflamatório⁵.

Ocorre que EPA compete com ARA pelas enzimas lipoxigenase (LOX) e ciclooxigenase (COX) para gerar eicosanoides, mediadores lipídicos envolvidos na ativação da inflamação

(Figura 1)⁵. Enquanto ARA é precursor de eicosanoides pró-inflamatórios, imunossupressores e pró-trombóticos, EPA gera eicosanoides funcionalmente menos intensos e antitrombóticos. Por exemplo, o LTB5 derivado de EPA tem potencial quimiotático 10 a 30 vezes menos potente sobre neutrófilos do que o LTB4 derivado de ARA¹⁷. EPA e DHA também são precursores de resolvinas e, DHA é precursor de protectinas e maresinas (Figura 1). Esses mediadores lipídicos, coletivamente chamados de mediadores especializados pró-resolução (SPMs), têm papel relevante na resolução da inflamação e na restauração da homeostase¹⁸.

Adiciona-se que EPA, DHA e respectivos metabólitos podem modular, de forma direta e indireta (via *rafts* lipídicos), a atividade de fatores transcricionais, como o fator nuclear kappa B (NFkB), fator 2 relacionado ao fator nuclear E2 (Nfr2), receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) e proteínas de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP) – Figura 2¹⁹⁻²². Essas propriedades permitem que EPA e DHA influenciem a transcrição de genes envolvidos na inflamação e na sobrevivência celular, no estresse oxidativo, assim como no metabolismo de carboidratos e lipídios, propiciando efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e antidislipidêmicos²³. Por exemplo, por meio da inibição da atividade de NFkB, EPA e DHA inibem a transcrição de citocinas pró-inflamatórias⁵.

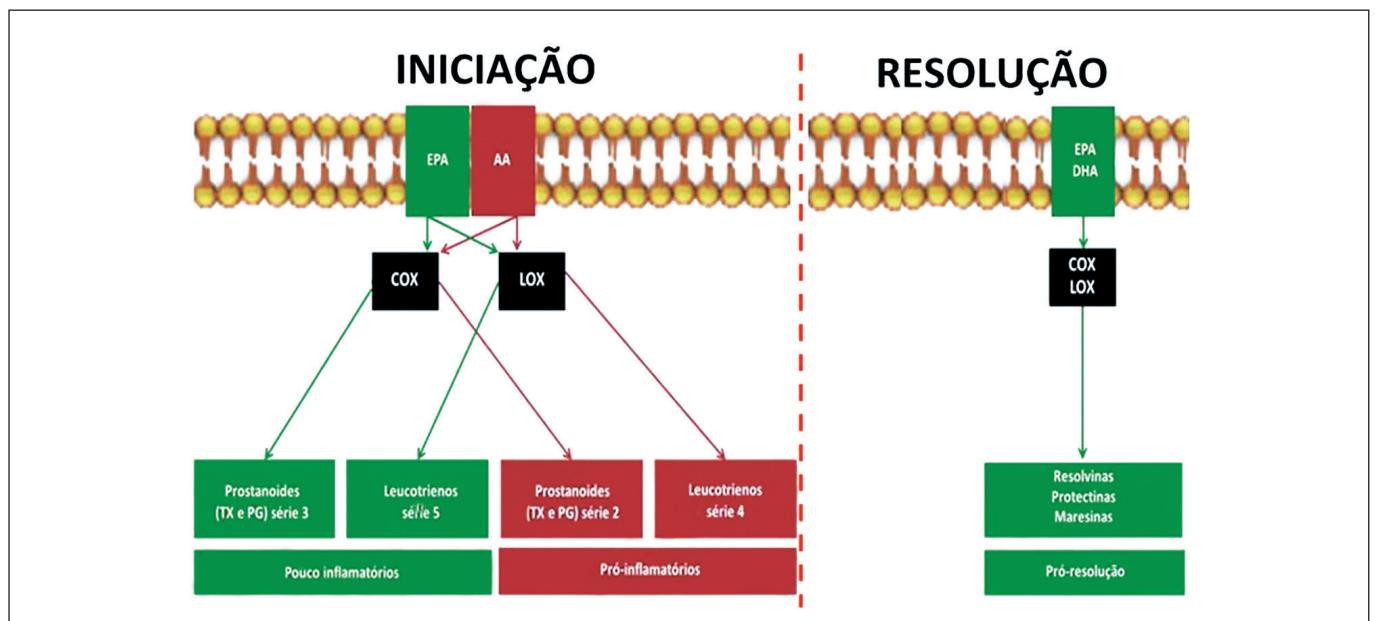


Figura 1 - Competição para a síntese de mediadores lipídicos entre ácidos graxos ômega-3 e ácido araquidônico (ômega-6). Após quebra de barreira, lesão tecidual ou trauma, eicosanoides são mediadores cruciais dos eventos celulares que iniciam a inflamação. A síntese desses mediadores ocorre pelas vias da ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX), pelas quais competem o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido araquidônico (AA). Consequentemente, a biodisponibilidade celular de EPA diminui a geração de eicosanoides produzidos por AA, que incluem prostaglandinas (PG) E2, tromboxano (TX) 2 e leucotrieno B4. Esses eicosanoides estão envolvidos na vasodilatação e na quimiotaxia e adesão leucocitárias, eventos que estimulam a migração de neutrófilos para o tecido lesado. Como parte da sequência neutrófilos-monócitos da inflamação, os eicosanoides deixam de ser produzidos para dar início à síntese de resolvinas, protectinas e maresinas, mediadores lipídicos provenientes de EPA e ácido docosaenoico (DHA). Esses mediadores lipídicos inibem a ativação e migração de neutrófilos, promovem a migração de monócitos para remoção de resquícios celulares e antígenos remanescentes, inibem a liberação de mediadores inflamatórios e regeneram tecidos lesados, permitindo que estes retornem à homeostase. Portanto, mediadores lipídicos têm papéis cruciais do início à resolução da resposta inflamatória e, AGPI n-3 propiciam a produção dos mediadores dessa classe, com potencial anti-inflamatório e reparador.

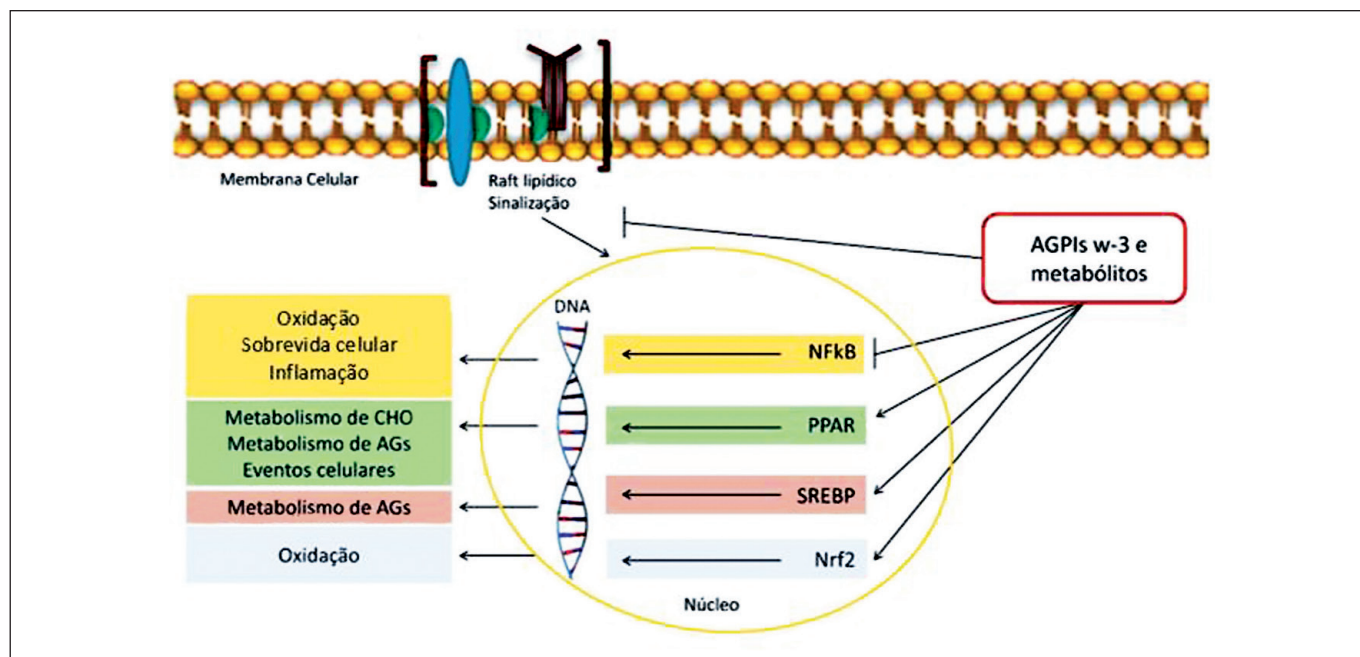


Figura 2 - Modulação da transcrição gênica por ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e seus metabólitos. A figura mostra a membrana celular, com o raft lipídico rico em proteínas de membrana e receptores proteicos (estrutura em cinza e contorno vermelho); bem como o núcleo celular, em que ocorre a transcrição gênica. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (AGPI ω-3) e respectivos metabólitos podem interferir diretamente ou indiretamente (via desestruturação de rafts lipídicos) a sinalização proteica e ativação de fatores de transcrição gênica, como fator nuclear kappa B (NFκB), receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR), proteínas de ligação ao elemento regulador de esteroide (SREBP) e o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2). Esses fatores participam da transcrição de genes que codificam proteínas envolvidas na sobrevida celular, inflamação, metabolismo de ácidos graxos (AG) e carboidratos (CHO), oxidação, entre outras funções biológicas. Dessa forma, AGPI ω-3 podem influenciar o metabolismo e a resposta imunológica orgânicos.

Considera-se que a suplementação de EPA e DHA transcende o valor nutricional e constitui potencial ferramenta para modular favoravelmente essas respostas ao estresse orgânico.

Diferenças entre as Emulsões Lipídicas

Na administração de ELs, o tempo máximo de infusão deve ser de até 24 horas para as formulações manipuladas e a velocidade máxima de infusão, quando em administração isolada, deve ser de 50 mL/hora para as de concentração a 20%. Os lipídeos são eficiente fonte energética em doses entre 0,8 e 1,5 g/kg/dia. O balanceamento dos vários tipos de AGs também é importante, pois pode influenciar vias de síntese de eicosanoides, pró e anti-inflamatórios. Atualmente são utilizados em NP, triglicerídeos de cadeia longa (TCL) das séries ômega-3, ômega-6 e ômega-9, individualmente, e em combinação com triglicerídeos de cadeia média (TCM)^{1,24}.

Os triglicerídeos podem ser constituídos de AGs poli-insaturados de cadeia longa (ácido linolênico e ácido linoléico), como é o caso dos óleos de peixe e óleos de soja, respectivamente, de AGs monoinsaturados de cadeia longa (ácido oleico), como o óleo de oliva; de os AGs saturados de cadeia média, como o óleo de coco. As concentrações desses ácidos nas ELs estão listadas abaixo, e qualificam-se também de acordo com os anos de lançamento no mercado:

- Lipídios de Primeira Geração (1960): ELs a 10% e 20% (TCL), composta por óleo de soja (100%). Finalidade

de reposição de AGs essenciais, nos regimes de não alimentação por via oral^{1,24};

- Lipídios de Segunda Geração (~1980): ELs a 20% (MCT/LCT), compostas por 50% de óleo de soja e 50% de óleo de coco e emulsão lipídica (TCL), compostas por 20% de óleo de oliva e 80% de óleo de soja. Finalidade de reposição de AGs essenciais, nos regimes de não alimentação por via oral e o uso como fonte calórica diária, de acordo com a formulação^{1,24};
- Lipídios de Terceira Geração (~1995 e ~2004 no Brasil): ELs a 20% (MCT/LCT), composta por 40% óleo de soja, 40% de óleo de coco, 10% de óleo de oliva e 10% de óleo de peixe ou EL a 20% (MCT/LCT), composta por 30% óleo de soja, 30% de óleo de coco, 25% de óleo de oliva e 15% de óleo de peixe. Finalidade de reposição de AGs essenciais, nos regimes de não alimentação por via oral, uso como fonte calórica diária, de acordo com a formulação e com ação imunomoduladora^{1,24}.

O elo entre AGPI, inflamação e imunidade pode ser atribuído ao fato de que o perfil lipídico leucocitário sofre influência da composição de AGs da dieta. Particularmente, a proporção celular de AGPI ômega (n)-3 e n-6 é rapidamente modificada pelo conteúdo dietético. Digno de nota, a dieta humana (principalmente em países ocidentais) tem razões AGPI n-3:n-6 muito baixas (aproximadamente 1:20), sugerindo que este ácido graxo seja usualmente baixo no

organismo humano. De sorte que a escolha do tipo de lipídio, em terapia nutricional diária, é de suma importância no momento da prescrição.

Em modelos experimentais e em humanos, frente a estímulo agressor ou antigênico, a alta disponibilidade celular de AGPI n-6 (especialmente ARA) favorece respostas inflamatórias intensas e lesivas²⁵. Por outro lado, a maior oferta de AGPI n-3 (especialmente EPA e DHA), seja pela dieta ou suplementação, pode aumentar razões celulares de AGPI n-3:n-6²⁶. Essas alterações favorecem respostas imunológicas mais eficientes e menos danosas, em termos de potencial inflamatório²⁴.

Nesse contexto, a suplementação de EPA e DHA como parte da terapia nutricional especializada, em pacientes com enfermidades que envolvam inflamação, tem sido foco de estudos clínicos da área. A aderência ao tratamento e a eficácia podem ser mensuradas por conteúdos circulantes e celulares, respectivamente, bem como pelas modificações das razões de AGPI n-3:n-6 nesses nichos biológicos. O

Quadro 2 apresenta a composição de ácidos graxos das ELs parenterais comercialmente disponíveis para uso clínico.

Benefícios e Desfechos em Situações Específicas

Câncer

Nos pacientes com câncer, o uso de suplementos ricos em ômega 3, bem como a suplementação isolada, vem ganhando espaço ao longo do tempo. A proposta baseia-se no benefício em redução da caquexia, manutenção da massa magra, estímulo ao apetite e ganho de peso, além de evidências de melhora de qualidade de vida e desfechos pós-cirúrgicos²⁸⁻³⁰.

O ômega-3 pode contribuir para melhora da composição corporal por mecanismos diretos e indiretos. Um dos mecanismos estudados é a relação da resistência à insulina, uma vez que a sinalização da insulina é fundamental para ativação da via mTOR, uma das principais vias de síntese proteica.

Quadro 2 – Composição de ácidos graxos das emulsões lipídicas parenterais comercialmente disponíveis para uso clínico.

Categoria	Componente	OO#	SO#	MCT*	OP#	MCTOP*	SMOP#
Fonte de óleo (%)	Soja	20	100	50	0	40	30
	Peixe	0	0	0	100	10	15
	TCM	0	0	50	0	50	30
	Oliva	80	0	0	0	0	25
Aditivos (g/100 mL)	Fosfolípides de ovo	1,2	1,2	1,2	1,2	NR	1,2
	Glicerina	2,25	2,25	2,5	2,5	NR	2,5
	α-Tocoferol	0,032	0	0	0,015–0,030	0,017	0,016–0,022
	Oleato de sódio	0,03	0	0	0,03	NR	0,03
AGs ômega-3 (%)	Linolênico	0,5–4,2	4–11	3,4	1,1 (média)	2,8	1,5–3,5
	Eicosapentaenoico	0	0	0	13–26	3,3	1–3,5
	Docosahexaenoico	0	0	0	14–27	2,5	1–3,5
AGs ômega-6 (%)	Linoleico	13,8–22	44–62	26,8	1,5 (média)	21,9	14–25
	Araquidônico	0	0	0,3	0,2–2	0,4	NR
AGs ômega-7 (%)	Palmitoleico	0	0	NR	4–10	NR	NR
AGs ômega-9 (%)	Oleico	44,3–79,5	19–30	13,0	4–11	11,4	23–35
AGs saturados (%)	Caprílico	0	0	25,6	0	26,2	13–24
	Cáprico	0	0	19,3	0	19,7	5–15
	Palmitico	7,6–19,3	7–14	7,2	4–12	6,1	7–12
	Esteárico	0,7–5	1,4–5,5	2,8	0	2,6	1,5–4
	Mirístico	0	0	NR	2–7	NR	NR
Razão ômega (n-)	n-6:n-3	9,0:1	7,0:1	7,0:1	1,8:1	2,7:1	2,5:1

MCT = Lipifundin®; OO = Clinoleic®; OP = Omegaven®; OS = Intralipid®; SMOP = SMOFIpid®; MCTOP = Lipidem®; TCM = triglicérides de cadeia média. Dados extraídos de Mirtallo et al.²⁷ *Dados disponibilizados pelo fabricante.

Como alguns estudos sugerem que o ômega-3 possa auxiliar na redução da resistência à insulina, a suplementação poderia favorecer indiretamente a ativação da mTOR, estimulando, então, a síntese proteica muscular. Pesquisas têm observado aumento da resistência à insulina em pacientes com caquexia. Além disso, este nutriente pode reduzir o sistema ubiquitina-proteassoma, que é bem conhecido na caquexia do câncer, pois diminui a expressão de subunidades de proteassoma, reduzindo a proteólise por esta via^{31,32}.

As diversas propriedades anti-inflamatórias dos AGs ômega em pacientes com câncer são por redução na síntese de eicosanoides pró-inflamatórios, diminuição da resposta inflamatória pela diminuição interleucina 1 e 6 (IL-1; IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), redução nas interações endoteliais de leucócitos e de plaquetas, inibição da expressão gênica inflamatória e estimulação da produção de glutathiona, o que pode levar à redução da lesão oxidativa, além de atenuar a degradação proteica^{28,33-35}.

Ademais, tanto o EPA quanto o DHA interferem na síntese endógena de óxido nítrico e na concentração de acetilcolina no cérebro e, ainda, protegem os neurônios da ação citotóxica do TNF- α . Esses AGs sintetizam mediadores lipídicos que estimulam e aceleram a resolução das inflamações agudas por meio de mecanismos multifatoriais³⁶.

O uso de suplementação de ômega-3, como efeito anti-inflamatório e anti-catabólico para tratar anorexia e caquexia, é comum em pacientes com câncer. Estudos utilizando AGs ômega-3 demonstraram efeitos distintos na caquexia oncológica^{28,37}. De forma indireta, o ômega-3 pode melhorar a ingestão alimentar durante o tratamento, o que levaria o paciente a ingerir quantidades adequadas de proteína para auxiliar na recuperação da massa muscular, além de aumentar a tolerância ao tratamento e, conseqüentemente, a resposta^{32,33}.

Alguns autores encontraram benefício em estabilização do peso com a suplementação de óleo de peixe, em pacientes com câncer de trato gastrointestinal²⁹. Estudos em pacientes com câncer de pâncreas avançado ou em pacientes com câncer de pulmão submetidos a quimioterapia concluíram que a ingestão de AGs EPA resultou no aumento no peso corporal ou da massa muscular, sugerindo que o EPA pode ser eficaz na prevenção da perda muscular e no aumento da massa muscular na caquexia oncológica³⁸.

Colomer et al.³⁹, em revisão da literatura que incluiu 17 estudos, concluíram que a suplementação de AGs ômega 3 (EPA e DHA), por tempo superior a dois meses, em doses maiores que 1,5g por dia, impacta na melhora de parâmetros clínicos, laboratoriais e qualidade de vida. Também Silva et al.³³, em revisão de estudos com pacientes em quimioterapia, radioterapia ou ambos, concluíram que a suplementação de ômega 3 está associada à preservação de massa muscular.

Os estudos tiveram doses variáveis de EPA 600 a 3,6 gramas por dia, por tempo de 11 a 92 dias. Não houve benefícios em redução tumoral.

Autores de meta-análise com 1.350 pacientes avaliaram se as intervenções nutricionais orais tiveram impacto em resultados nutricionais e clínicos em pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia. Os autores concluíram que as intervenções nutricionais tiveram efeito positivo sobre o peso corporal e, subanálise dos dados indicou que os AGs ômega-3 melhoraram o peso corporal em aproximadamente 2 kg⁴⁰. Por outro lado, em revisão sistemática com 38 estudos, outros autores avaliaram os efeitos do óleo de peixe para caquexia oncológica em estágio avançado, e não encontraram benefício. Contudo, também não demonstraram efeitos adversos significativos com a suplementação de ômega 3 nestes pacientes, tendo havido boa tolerância ao suplemento⁴¹.

De sorte que, apesar de dados conflitantes na literatura, pode-se considerar que o uso ômega-3 em pacientes com câncer é seguro, havendo baixíssima ocorrência de efeitos colaterais. Sugerimos considerar a suplementação de 2,0-2,2 g/dia de óleo de peixe/EPA e 1,5 g/dia de DHA, por período superior a quatro semanas.

Cuidado Perioperatório

O trauma cirúrgico está associado à resposta inflamatória do paciente. Dependendo da composição da membrana celular de células inflamatórias, como, por exemplo, dos linfócitos, essa resposta pode ser maior ou menor. Pacientes com resposta inflamatória sistêmica de grande intensidade geralmente evoluem pior no pós-operatório e têm maiores riscos de complicações, tempo de hospitalização e custos hospitalares. Dessa forma, a modulação adequada da resposta inflamatória ao trauma pode ser almejada com o uso pré-operatório de dieta imunomoduladora, contendo AG ω -3 e outros nutrientes funcionais⁴². A ideia é preparar o paciente para ter adequada razão de AG ω -6/AG ω -3 na composição celular antes do procedimento cirúrgico. Com isso, objetiva-se resposta inflamatória adequada no período pós-trauma. Além disso, 20% a 40% dos pacientes cirúrgicos candidatos a operações de grande porte estão desnutridos no pré-operatório^{43,44} e, por isso, a indicação de terapia nutricional pré-operatória por 7 a 14 dias já existe desde o século passado^{45,46}.

A infusão de ELs ricas em AGPIs ômega-3 em pacientes cirúrgicos parece ser bem tolerada e favorecer melhores desfechos clínicos, particularmente durante internação na UTI. A incorporação de AGPIs ômega-3 em fosfolípidios de membranas celulares parece não afetar negativamente a coagulação ou função plaquetária⁴⁷. Em comparação com ELs à base de OS, ELs ricas em AGPIs ômega-3 favorecem

melhor perfil pós-operatório de mediadores imunológicos, com diminuição daqueles pró-inflamatórios em favor de mediadores com menor potencial inflamatório. Essas alterações imunológicas se associam com menor tempo de internação hospitalar e em UTI e menor frequência de infecções pós-operatórias⁴⁸.

Nove das 11 meta-análises disponíveis sobre o tema reportam ao menos um benefício clínico associado às ELs ricas em AGPIs ômega-3 e nenhum associado às ELs padrão⁴⁸⁻⁵⁶. As duas metanálises que não mostram benefícios incluíram menor número de ensaios (seis em cada caso) e poucos pacientes (<400)^{57,58}. Os benefícios reportados em pacientes cirúrgicos incluíram redução de complicações infecciosas⁴⁸⁻⁵⁴ e do tempo de internação hospitalar^{55,56} e na UTI^{48,50,51,54}. A mais abrangente dessas meta-análises (49 ensaios clínicos randomizados e 3.641 pacientes) indicou ainda potencial efeito hepatoprotetor de ELs ricas em AGPIs ômega-3 vs. ELs padrão, com melhora dos níveis de enzimas marcadoras de função hepática, do antioxidante α -tocoferol e de marcadores de inflamação⁵⁴.

Braga et al.⁵⁹, em estudo randomizado com pacientes com câncer colorretal, demonstraram que pacientes desnutridos tiveram melhores resultados no pós-operatório, em particular menor tempo de hospitalização e menos complicações infecciosas, quando receberam dieta imunomoduladora contendo arginina, nucleotídeos e AG ω -3. Outro estudo dos mesmos autores revelou resultado semelhante em pacientes com outros tipos de câncer do aparelho digestivo⁶⁰. Outros autores, no início do atual século, reportaram resultados similares⁶¹.

Em conjunto, as observações clínicas atualmente disponíveis sugerem uma série de vantagens potenciais da administração de ELs ricas em AGPIs ômega-3 em pacientes cirúrgicos. De acordo com o mais recente consenso internacional de especialistas na área, estas soluções proporcionam maior segurança e tolerabilidade, menor inflamação e efeito hepatoprotetor (com potencial diminuição do risco de colestase), em comparação às ELs de OS. O uso de ELs ricas em AGPIs ômega-3 poderia ser particularmente interessante em alguns grupos de pacientes cirúrgicos (por exemplo, hiperdinâmicos ou estáveis com sepse), podendo diminuir a incidência de hipertrigliceridemia e a consequente necessidade de descontinuar ou diminuir o aporte de ELs⁶².

O momento da intervenção nutricional com ELs ricas em ômega-3 em cirurgia parece ser importante para que benefícios clínicos sejam atingidos. Estudo demonstrou a melhora sobre diversos desfechos clínicos após a infusão perioperatória ou apenas no período pós-operatório; entretanto, menor tempo de internação hospitalar e de taxa de mortalidade foram observados apenas em pacientes que receberam a infusão no período perioperatório⁶³. Portanto,

é possível que o enriquecimento celular de AGPIs ômega-3 antes do trauma cirúrgico possa potencializar o impacto clínico de ELs contendo OP.

Por essa razão, protocolos multimodais de cuidados perioperatórios, como o ACERTO⁶⁴ ou o ERAS⁶⁵, têm feito essa recomendação. A indicação para o uso de AG ω -3 e arginina também pode ser encontrada em guias de sociedades como a BRASPEN, ASPEN e ESPEN. O melhor resultado é alcançado quando a dieta imunomoduladora é utilizada no perioperatório, porém há evidências que os resultados são melhores quando usados isoladamente tanto no pré como no pós-operatório *versus* a dieta sem esse tipo de lipídio⁶⁶.

Doença Grave

Pacientes criticamente enfermos frequentemente apresentam aumento das taxas metabólica e oxidativa, resistência à insulina e alterações na utilização de substratos. Como resultado, estes podem apresentar hiperglicemia, comprometimento hepático e maior suscetibilidade a complicações, como estresse oxidativo, alterações na imunidade celular, inflamação e trombose⁶⁷. Essas complicações podem ser atenuadas ou agravadas pelos tipos de AGs que compõem as diferentes ELs comercialmente disponíveis.

Em pacientes críticos, o estresse oxidativo está associado à lesão de isquemia-reperfusão tecidual e intensa resposta inflamatória sistêmica, contribuindo para quadros de falência de múltiplos órgãos e sepse, entre outras complicações⁶⁸. A despeito do elevado grau de insaturação, os efeitos anti-inflamatórios de AGPIs da família ômega-3 *per si* podem contribuir para a diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Além disso, existem evidências de que AGPIs ômega-3 possam aumentar a transcrição de enzimas antioxidantes via modulação da atividade do Nrf2⁶⁹.

Pacientes criticamente enfermos são suscetíveis a alterações imunológicas, que podem ter efeitos pró-inflamatórios e imunossupressores⁶⁷. Efeitos potencialmente anti-inflamatórios (decorrentes da síntese de eicosanoides com baixo potencial pró-inflamatório e da inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias) e pró-resolução associados ao uso de EPA e DHA podem ser de grande interesse no tratamento desses pacientes, especialmente aqueles com sepse. Em contraponto, a infusão de ELs à base de OS, como fonte rica em ARA e precursores, pode propiciar inflamação⁵.

Várias condições que são frequentemente observadas em pacientes criticamente enfermos podem favorecer quadros de trombose. Eicosanoides produzidos a partir de ARA, principalmente o tromboxano A2, estimulam a agregação plaquetária. Por outro lado, aqueles originados de EPA e DHA podem ter efeitos antiagregantes. Estas observações sugerem que as ELs à base de OS podem aumentar a propensão

do paciente crítico à trombose, e que ELs ricas em AGPIs ômega-3 possam diminuir o risco⁴.

Em pacientes criticamente doentes, a infusão de ELs ricas em AGPIs ômega-3 tem sido associada com manutenção ou melhora da função de leucócitos e atenuação de marcadores da resposta inflamatória, em comparação a ELs com base em OS, assim como as ELs mais modernas, com perfis mais neutros sobre funções imunológicas⁷⁰⁻⁷³. Esses efeitos se acompanham de menores taxas de complicações infecciosas e não-infecciosas e tempo de internação na UTI⁵¹. Possivelmente, o menor efeito inflamatório de AGPIs ômega-3 seja responsável por esses melhores desfechos, uma vez que a inflamação representa o elo comum entre as manifestações clínicas frequentemente observadas em pacientes críticos (imunossupressão, trombofilia e estresse oxidativo).

Grandes ensaios clínicos randomizados sobre ELs contendo OP são escassos; portanto, resultados de meta-análises têm contribuído para a tomada de decisões clínicas baseadas em evidências. A maior meta-análise disponível na área publicada incluiu 13 ensaios (n = 762 pacientes) em população da UTI⁵⁴. ELs ricas em AGPIs ômega-3 foram associadas a menores taxas de infecção e tempo de internação hospitalar e em UTI, mas sem impacto significativo na mortalidade. Muitos parâmetros laboratoriais também melhoraram, incluindo marcadores da função hepática, o que sugere potencial efeito hepatoprotetor e de marcadores inflamatórios⁵⁴.

A *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN)⁷⁴ estabelece que as ELs mais balanceadas podem melhorar a relação risco/benefício da nutrição parenteral. Desse modo, sugere, ainda, que, principalmente, as emulsões contendo o óleo de oliva podem melhorar os desfechos clínicos, quando comparadas àquelas contendo somente o óleo de soja⁷⁴. ELs à base de óleo de soja (ricas em ômega 6) devem ser evitadas nos pacientes graves⁷⁴.

A tolerância às ELs com a mistura de TCM/TCL já está suficientemente bem documentada. Alguns estudos demonstram as vantagens clínicas específicas em relação às emulsões com os TCL da soja, contudo, a confirmação por meio de estudos prospectivos e controlados é mister^{75,76}.

A NP contendo as emulsões com o óleo de oliva é bem tolerada em pacientes gravemente enfermos. Garcia-de-Lorenzo et al.⁷⁷ compararam, em estudo prospectivo, duplo mascarado e randomizado, a tolerância e os efeitos metabólicos da NP contendo TCM/TCL com aqueles da emulsão com o óleo de oliva. Não houve diferença nos níveis séricos das proteínas de fase aguda. Todavia, as provas de função hepática foram mais bem preservadas no grupo com o óleo de oliva. Esses resultados podem ser explicados pela diminuição sistêmica da citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral (FNT)⁷⁷.

Sala-Vila et al.⁷⁸ revisaram a literatura sobre emulsões contendo óleo de oliva e concluíram que são seguras, bem toleradas e com vantagens sobre a função hepática de pacientes queimados⁷⁸.

A adição do EPA e do DHA às ELs apresenta efeitos nas membranas celulares e nos processos inflamatórios. As ELs com o óleo de peixe, provavelmente, diminuem a permanência dos pacientes graves na UTI⁷⁵.

Em revisão da literatura que incluiu a NP com o óleo de peixe, em pacientes em terapia intensiva⁷⁹, os autores reportaram decréscimo significativo no tempo de internação na UTI, quando os estudos de Heller et al.⁸⁰, Wichmann et al.⁸¹, Tappy et al.⁸², Wang et al.⁸³ e Friesecke et al.⁸⁴ foram analisados em conjunto. Todavia, não houve diferença significativa em relação à mortalidade.

As ELs mistas, que incluem o óleo de peixe, foram utilizadas em dois ensaios clínicos, em voluntários sadios e outro em pacientes na UTI. Ambos os estudos utilizaram o óleo de soja como controle. As emulsões mistas se mostraram melhores em relação aos TCL quanto à eliminação e tolerância, em voluntários sadios⁸⁵, e os pacientes em estresse na UTI⁸⁶ apresentaram melhores estados antioxidantes.

A *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN)⁸⁷ também estabelece que ELs enriquecidas com EPA + DHA (dose óleo de peixe 0,1-0,2 g/kg/d) podem ser administradas em pacientes com terapia nutricional parenteral e emulsões com óleo de soja, ricas em ômega 6, devem ser evitadas devido aos riscos dos efeitos pró-inflamatórios⁸⁷.

As guias europeias⁸⁷ citam as meta-análises que mostraram vantagens das ELs enriquecidas com óleo de peixe ou óleo de oliva⁸⁸. Dai et al.⁸⁹ mostraram melhor sobrevida e menor tempo de internação.

A ESPEN⁸⁷ cita também estudos prospectivos randomizados, incluindo pacientes cirúrgicos admitidos na UTI que tiveram menor morbidade no grupo de óleo de peixe em comparação àqueles que usaram outras ELs^{48,70,90-92}.

Disfunção Hepática

ELs são parte integral da TN de pacientes com insuficiência intestinal e devem ser administradas em dose suficiente para prevenir a deficiência de AGs essenciais. Nesses pacientes, anormalidades fisiológicas ou anatômicas relacionadas à doença subjacente podem culminar em doença hepática associada à insuficiência intestinal (IFALD). Entretanto, complicações metabólicas relacionadas à NP em longo prazo também podem contribuir para o desenvolvimento de IFALD e colestase. Estas incluem sepse relacionada ao cateter, infusão contínua de NP, infusão excessiva de glicose e o uso de ELs à base de OS, em doses superiores a 1 g/kg/d⁹³⁻⁹⁵.

Ensaio clínico sugerem que o risco de complicações hepáticas em pacientes adultos em NP domiciliar em longo prazo pode ser reduzido com o uso de ELs ricas em AGPIs ômega-3^{96,97}. Além de reduzido conteúdo de AGPIs ômega-6 e fitosterol, essas ELs são acrescidas de quantidades significativas de α -tocoferol⁹⁸⁻¹⁰⁰. Com base no risco reduzido de lesão hepática, ELs ricas em AGPIs ômega-3 devem ser preferidas a ELs compostas exclusivamente por OS em pacientes adultos que recebem NP por longo tempo. A dose de ELs à base de OS não deve exceder 1 g/kg/d em adultos que necessitam de NP, por período superior a seis meses⁹⁴.

Os termos DHRNP e DHRFI têm sido usados como sinônimos, mas com a proposta preferencial de DHAFI¹⁰¹. As evidências sugerem que o prejuízo progressivo da função hepática pelo uso de NP prolongada, por meses ou anos, não é consequência exclusiva da NP, mas ocorre também por complicações da falência intestinal (FI)¹⁰². O termo FI é definido como redução da função intestinal abaixo do mínimo necessário para absorção de macronutrientes, líquidos e eletrólitos e requer suplementação intravenosa de NP. É frequente em pacientes com síndrome de intestino curto⁹⁴.

A proposta para mudança do nome é em razão de pacientes com FI necessitarem de uso prolongado de NP, o que aumenta o risco de complicações hepatobiliares. Cerca de 20% a 30% dos pacientes com FI devem evoluir para DHAFI¹⁰². Essa é complicação potencialmente fatal, sobretudo em neonatos e crianças menores.

Esse termo DHAFI só deve ser aplicado quando outras causas, como hepatite viral, uso de álcool, lesão hepática induzida por medicamentos e causas autoimunes, forem excluídas¹⁰³. O diagnóstico de DHAFI é baseado em dados clínicos, bioquímicos, radiológicos e, quando necessário, histológicos. Cavicchi et al.⁹⁵ propuseram usar o critério bioquímico e consideraram DHAFI se houvesse alterações de dois ou três exames hepáticos, 1,5 vezes o valor normal, por pelo menos seis meses.

A DHAFI é uma das mais sérias complicações da NP, com lesões hepáticas diversas, como esteatose, esteatohepatite, colestase, fibrose, cirrose e estágio final da doença hepática¹⁰⁴. A prevalência da DHANP depende do critério diagnóstico e, por isso, pode variar de 4,3%⁹⁵ a 65%¹⁰⁵.

A colestase é predominante em crianças, enquanto em adultos a esteatose progredindo para fibrose é mais comum¹⁰⁶.

A patogênese da DHAFI não está totalmente elucidada, mas é multifatorial e relacionada com fatores dependentes do paciente e fatores dependentes da NP¹⁰⁷. Dentre os fatores relacionados ao paciente destacam-se a síndrome do intestino curto (menos de dois metros de intestino delgado - ID), intestino ultracurto (menos de 20 cm de ID), falta de estímulo oral ou enteral, falta do cólon em continuidade, ausência

de válvula ileocecal, ruptura do ciclo entero-hepático, sepse recorrente e/ou hipercrecimento bacteriano do ID¹⁰⁸.

O uso de ELs na NP permite redução de glicose em excesso e favorece o controle glicêmico. Entretanto, é fator importante implicado na DHAFI⁹⁵.

O Quadro 3 apresenta os fatores de risco relacionados à NP, que causam esteatose, colestase e inflamação.

Quadro 3 – Sumário dos fatores de risco de DHAFI relacionados à prescrição de NP, de uso prolongado e falência intestinal¹⁰⁷.

	Esteatose	Colestase	Inflamação
Sobrecarga de glicose contínua	↑		
Ômega 6 em excesso			↑
Fitosterol em excesso		↑	
Ômega 3	↓		↓
Deficiência de AGE	↑		
Deficiência de Colina	↑		
Deficiência de vitamina E			↑
SIC / Ruptura CEH	↑	↑	↑
SIBO / Falta VIC			↑
Sepse		↑	↑

AGE = ácido graxo essencial; CEH = ciclo entero-hepático; DHAFI = doença hepática associada à falência intestinal; SIBO = hipercrecimento bacteriano no intestino delgado; SIC = síndrome de intestino curto; VIC = válvula ileocecal.

A oferta de EL-soja maior que 1,0 g/kg/dia é fator de risco independente de colestase crônica, pelo alto conteúdo de AGPI-n6 pró-inflamatórios e fitosteróis hepatotóxicos⁹⁵. De outro lado, EL-n3 têm efeito anti-inflamatório e sem fitosteróis.

Assim, ELs com combinação de óleos (soja-óleo de peixe-oliva-coco) reduzem a razão n6/n3, são evidências promissoras em reduzir oferta de n6 e podem melhorar a função hepática⁹⁷ de neonatos, crianças e adultos^{109,110}. O Quadro 4 contempla dados de estudos com diferentes ELs e o impacto na DHAFI.

Faltam mais estudos prospectivos, randomizados e duplo mascarados para melhor avaliar a eficácia e o real benefício clínico e histológico da EL com OP, como monoterapia ou mistura de óleos¹¹⁷.

Entretanto, considerando a impossibilidade da suspensão da NP na vigência de DHAFI, o uso de EL contendo OP deve ser considerado¹¹⁷, além de outras estratégias para prevenção e tratamento (Quadro 5).

Pacientes críticos ou cirúrgicos sem FI, em uso de NP durante hospitalização, podem apresentar alteração de enzimas hepáticas e/ou fosfatase alcalina em 1,5 a 3 vezes

Quadro 4 – Composição de ácidos graxos das emulsões lipídicas parenterais comercialmente disponíveis para uso clínico.

Primeiro autor	Ano	Estudo	N. Pacientes	EL	Medida avaliada	Resultado
Cavicchi ⁹⁵	2000	Coorte prospectivo	90	Soja	TFH / biópsia	EL-w6 > 1g/kg/d = DHAFI
Luman ¹¹¹	2002	Retrospectivo	107	Soja	TFH = 1,5 maior	EL redução w6 = melhora TFH
Reimund ¹¹²	2005	Prospectivo	14	Oliva	segurança	Não influencia inflamação
Visschers ¹¹³	2011	Retrospectivo	40	Soja	TFH / triglicérides	Melhora TFH / triglicérides se W6
L-Talaveron ¹¹⁴	2011	Retrospectivo	52	Peixe e outros	TFH	EL-w3 = redução TFH
Klek ⁹⁷	2013	RCT	73	Smof x soja	TFH	Smof = segura, tolerada, melhora TFH
Osowska ¹¹⁵	2018	Prospectivo	32	Smof x oliva x soja	TFH / perfil lipidico	Smof e Oliva = melhora TFH
Klek ¹¹⁶	2018	RCT	67	Smof x oliva x soja	TFH	Oliva / TCL – melhora TFH

TFH = teste de função hepática.

Quadro 5 – Sumário de estratégias para prevenção e tratamento de DHAFI¹¹⁸.**1. Farmacológico**

- Ácido ursodesoxicólico
- Metronidazol (ou outro antibiótico) se SIBO

2. Emulsão lipídica / NP

- Trocar EL-soja por EL-peixe
- Realizar a NP cíclica

3. Nutrição

- Tentar autonomia enteral e reduzir ou suspender NP
- Evitar excesso de macronutrientes
- Monitorar deficiências de micronutrientes
- Monitorar deficiências de AGE
- Ajustar NP para oferta adequada

4. Outras

- Estratégias para prevenir ICSRC
- Favorecer reabilitação intestinal em centros específicos

5. Potencial terapia

- Combinação de EL
- Suplementação de colina
- Suplementação de vitamina E

AGE = ácido graxo essencial; DHAFI = doença hepática associada à falência intestinal; EL = emulsão lipídica; ICSRC = infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter; SIBO = hipercrecimento bacteriano no intestino delgado.

acima do normal, no período de uma a três semanas após início da NP¹¹⁸. Em geral, são assintomáticos. Antes de atribuir essas alterações hepáticas apenas à NP, é fundamental avaliar a presença de doença hepática crônica subjacente, além de outras causas agudas de lesão hepática, como hipoxia ou hepatite isquêmica, choque hipovolêmico, hipotensão, colestase da sepse, medicações, doença biliar litiásica ou alitiásica, colestase pós-operatória benigna, hemólise ou hepatite viral aguda¹¹⁹. Sempre que possível, usar concomitantemente NE. Se não for possível, substituir EL com OS para EL com OP¹²⁰.

Diretrizes consideram que existe evidência científica suficiente para indicar EL com OP como preferencial a EL

com óleo de soja (OS), em adultos que recebem NP domiciliar e estão em risco de complicações hepáticas (consenso 100%)¹²¹. NP domiciliar por mais de seis meses não deve exceder a dose de 1 g/kg/dia de ELs com OS, para prevenir complicações hepáticas. Esse risco pode ser reduzido pelo uso de ELs com OP.

As duas diretrizes mais recentes da ESPEN de nutrição clínica na falência intestinal crônica sugerem para o tratamento de DHAFI reduzir EL e reduzir a razão w6/w3, entre outras medidas^{94,110}.

Recuperação Muscular

Não há evidências robustas para indicar uso de ômega 3 parenteral para recuperação muscular. Estudos com suplementação oral e modelos animais sugerem possível papel do ômega 3 na prevenção da perda e da recuperação muscular, porém estudos com métodos adequados são necessários. Os mecanismos fisiopatológicos pelo qual ocorre a perda muscular progressiva, seja na sarcopenia primária ou secundária à desnutrição, imobilidade ou inflamação associada a doenças, ainda não são totalmente compreendidos. Acredita-se que seja um processo multifatorial, em que vários processos estão envolvidos, entre os quais podem ser descritos com destaque:

- Degeneração progressiva neuromuscular, envolvendo atrofia das fibras musculares, diminuição do número de neurônios motores alfa afetando a força, substituição do músculo por tecido conjuntivo fibroso e infiltração do tecido muscular por adipócitos^{122,123};
- Mudanças no *turnover* da proteína muscular, com aumento da degradação da proteína muscular e resposta anabólica limitada¹²²;
- Alterações nos níveis hormonais e sensibilidade celular aos hormônios produzidos, principalmente, o fator de

crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e a insulina, que são as principais moléculas de sinalização anabólica. A hipertrofia muscular e a síntese proteica são estimuladas pela ligação do IGF-1 e da insulina aos receptores na membrana da célula muscular, ativando as fosfatidilinositida 3-quinases (PI3K), a proteína quinase B (Akt) e a via do mTOR1, iniciando-se o processo anabólico. Além disso, a insulina tem efeito direto sobre as células musculares, estimulando o crescimento e a captação de glicose. Estudos em animais demonstram que os miócitos tornam-se menos sensíveis aos efeitos anabólicos da insulina à medida que envelhecem^{123,124};

- Comportamento e estilo de vida afetam a síntese muscular tanto via nutrição quanto pela atividade física, regulando a síntese proteica, isoladamente e em conjunto. Tanto a ingestão de proteínas quanto o exercício também afetam a sensibilidade das células à insulina e estão direta e indiretamente associados com a inflamação. Há aumento transitório de espécies oxidativas reativas após exercício, causando resposta anti-inflamatória adaptativa, que tem efeito na redução da inflamação crônica¹²⁴;
- Inflamação crônica e estresse oxidativo também contribuem para perda muscular. A inflamação crônica devido ao envelhecimento, a doença crônica ou os tratamentos podem causar cascata inflamatória, com concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 beta (IL-1 β). Há evidências que o acúmulo dessas citocinas contribui para um volume reduzido da insulina na síntese de proteínas^{124,125}.

Dessa forma, foi proposto que os AGs ômega-3 podem neutralizar a perda de massa muscular e melhorar o desempenho físico, mediando a função de sinalização celular e danos associados à inflamação.

Estudos com EPA e DHA demonstram que essas moléculas são incorporadas às membranas celulares, incluindo células inflamatórias e o sarcolema das fibras musculares esqueléticas. Por meio desses e de outros eventos mediados por membranas, o EPA e o DHA alteram os sinais intracelulares e intercelulares, resultando na diminuição da produção de citocinas inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão, proteases e enzimas relacionadas à inflamação¹²⁴.

Há, ainda, estudos em animais que sugerem que os efeitos anabólicos e de aumento de desempenho de PUFAs n-3 derivados de óleo de peixe são, pelo menos em parte, mediados por alterações transcricionais no músculo. Foram evidenciadas alterações na expressão gênica de reguladores de crescimento que atuam no anabolismo e na expressão gênica de reguladores mestres da função mitocondrial das células musculares¹²⁶.

Estudos clínicos com suplementos de óleo de peixe (1,5-4 g/dia) têm resultados controversos: grupos evidenciaram melhora da massa muscular da perna e força, assim como força de preensão manual, aumento da massa magra e melhor velocidade do teste de levantar da cadeira^{125,127}, enquanto alguns autores, mesmo fazendo suplementações por 36 meses em conjunto com intervenção multimodal (aconselhamento nutricional, atividade física, aconselhamento cognitivo e medidas preventivas), não demonstraram diferenças entre os grupos suplementação e controle¹²⁸.

Recente revisão sistemática e meta-análise registrou os efeitos dos PUFAs ômega-3 na massa e função muscular. Foram analisados ensaios randomizados que usaram PUFAs ômega-3 como intervenção e analisaram como desfechos um dos seguintes fatores: massa corporal magra, massa muscular esquelética, circunferência muscular do braço médio, força de preensão manual, capacidade voluntária máxima do quadríceps (CVM) e supino máximo de uma repetição. Foram selecionados 66 estudos que, após síntese quantitativa, apontaram relação significativa em favor da suplementação de ômega-3 para massa corporal magra (tamanho do efeito 0,27, IC 95% 0,04 a 0,51), massa muscular esquelética (tamanho do efeito 0,31, IC 95% 0,01 a 0,60) e quadríceps MVC (tamanho do efeito 0,47, IC 95% 0,02 a 0,93)¹²⁹. Entretanto, o tamanho das amostras de cada estudo, heterogeneidade dos grupos e as doses empregadas limitam a aplicabilidade desses achados para a prevenção e o tratamento de perda de massa muscular. Há necessidade de confirmação por meio de estudos com desenhos clínicos com método adequado.

Não há trabalhos randomizados com uso de ômega-3 parenteral na avaliação de recuperação muscular como desfecho primário.

Em suma, a despeito de algumas evidências em modelos animais e em humanos dos efeitos anti-inflamatórios e de resolução da inflamação do EPA e DHA, para a prevenção e o tratamento da perda de massa muscular, principalmente quando combinados com estímulo anabólico pela atividade física, faltam estudos homogêneos e com métodos adequados.

Pediatria

As ELs são importante fonte de AGs essenciais e de calorías e, por apresentar osmolaridade semelhante ao plasma, podem ser administradas por veias periféricas. A introdução precoce (1º dia de vida) da ELs é atualmente indicada com segurança e eficácia, o que auxilia na melhora do balanço energético e na retenção nitrogenada, minimizando a desnutrição precoce do prematuro, o recém-nascido pré termo (RNPT)^{130,131}.

A oferta de lipídio deve ser entre 1 e 2 g/kg/dia, elevando-se, posteriormente, até atingir o máximo entre 3,0 e 4g/kg/dia¹³².

RNPT, principalmente os pequenos para a idade gestacional, têm maior dificuldade na hidrólise de lipídios pela deficiência de enzimas lipolíticas (lipase lipoprotéica e colesterol ACR transferase), portanto, é recomendável, nestes casos, que a velocidade de infusão de lipídios não ultrapasse 0,17 g/kg/hora, para se evitar a hipertrigliceridemia¹³³.

As ELs com óleo de peixe em prematuros resultaram em melhor resposta de citocinas inflamatórias e perfil de AGs consistentes com resposta inflamatória atenuada. Este aspecto é de grande importância, sobretudo nos RNPT com insuficiência intestinal decorrentes de enterocolite necrosante, gastroquise e dismotilidade que necessitam NP em longo prazo¹³⁴.

Conforme o consenso ESPGHAN 2016⁹⁸, para recém-nascidos em que se espera longo prazo do uso de NP, é prudente considerar o uso de ELs com óleo de peixe.

Outro aspecto importante das ELs com óleo de peixe é a melhora dos níveis plasmáticos e eritrocitários dos AGs de cadeia longa (LCPUFAs), quais sejam DHA e EPA provenientes da série ômega-3, o que determina melhor oferta dos LCPUFAs essenciais para o crescimento do cérebro e desenvolvimento da retina do RNPT¹³⁵.

Estudos isolados e meta-análise que analisaram a administração precoce de ELs com óleo de peixe demonstraram redução na retinopatia da prematuridade estágio 3, que normalmente necessita terapia por laser¹³⁵.

Também estudos com EL ômega 3 demonstram melhor ação na diminuição das enzimas hepáticas decorrentes de quadros de insuficiência intestinal em longo prazo¹³⁶⁻¹³⁸.

Cuidados na Administração

A manipulação de ELs pode aumentar o risco de contaminação. Por isso, fazer uso de misturas totais ou embalagens multicompartimentais e evitar a reembalagem de ELs são condutas que devem ser estimuladas¹³⁹.

ELs ricas em AGPIs ômega-3 são propensas à peroxidação lipídica, que pode causar danos celulares e lesões hepáticas. A administração concomitante com multivitamínicos contendo ácido ascórbico e sob proteção da luz pode ajudar a prevenir peroxidação lipídica e limitar perdas de vitaminas¹³⁸. Para evitar riscos associados à infusão de microprecipitados e partículas de ELs, alguns países se valem do uso de filtros em linha de 1,2 µm, principalmente em populações de risco, como pacientes imunocomprometidos e aqueles em terapia intensiva¹⁴⁰⁻¹⁴³.

Hipertrigliceridemia grave, juntamente com alterações importantes do metabolismo lipídico, são contra-indicações para o uso de ELs. Consistente com as recomendações gerais para a administração de ELs, as concentrações séricas de triglicérides devem ser avaliadas no início da infusão de ELs ricas em AGPIs ômega-3 e monitoradas rotineiramente

até o término. Os níveis de triglicérides séricos devem estar dentro dos intervalos recomendados pelas diretrizes locais ou regionais e, geralmente, não devem exceder 400 mg/dL (4,5 mmol/L) durante a infusão¹²¹.

As ELs com OP foram aprovadas pelo U.S. Federal Drug Administration (FDA) e introduzidas nos EUA apenas em 2016, embora desde a década de 1990 tenham sido usadas na Europa e China, para adultos e crianças¹⁴⁴.

Dentre os benefícios clínicos do uso de EL com n-3, destacam-se redução dos triglicérides¹⁴⁵⁻¹⁴⁷, melhora de marcadores inflamatórios^{55,70,81,92,148,149}, melhora da função hepática^{52,92,97}, redução da morbidade^{50,54,55,150}, redução da permanência hospitalar^{50,52,55,92,148,149} e da mortalidade¹⁴⁵.

A contra-indicação mais comum para o uso de EL com n-3 é alergia. Nas recomendações do fabricante do produto, com mistura de quatro óleos, há contra-indicação para o uso a hipersensibilidade conhecida para óleo de soja, oliva, peixe e/ou amendoim¹⁵¹. Na prática, pacientes que já usaram outras ELs ou propofol devem tolerar bem EL com n-3.

Casos raros foram relatados de síndrome de sobrecarga de lipídios (SSL) com o uso dessa formulação, em doses muito acima da recomendada (3,6 g/kg/h)¹⁵². A SSL caracteriza-se por dores de cabeça, febre, icterícia, hepatoesplenomegalia, dificuldade respiratória e hemorragia espontânea; além disso, outros sinais, como anemia, leucopenia, trombocitopenia, baixos níveis de fibrinogênio e coagulopatia, eventualmente, podem ocorrer¹⁵³.

Recentes diretrizes têm recomendado a taxa de infusão de 0,13 a 0,17g/kg/h, até um ano de idade, e 0,08 a 0,13 g/kg/h, para crianças maiores^{154,155}.

O fabricante recomenda não ultrapassar 0,5 mL/kg/h¹⁵¹. Não há taxa de infusão recomendada para adultos, mas a dose parenteral de AGPI n-3 é de 0,1 a 0,2 g/kg/dia⁷⁵.

Plaquetopenia e Ômega-3

Plaquetopenia ou trombocitopenia é definida quando o número de plaquetas no sangue é inferior a 150.000/µL. As plaquetas são células com importante função no processo de coagulação e cicatrização do organismo. A gravidade da plaquetopenia impacta nas complicações, que podem variar de sangramentos espontâneos, em geral quando as plaquetas estão abaixo de 50.000/µL, mas outros eventos adversos podem ocorrer, como o risco de trombose¹⁵⁶.

Os AGs poli-insaturados ômega-3 e ômega-6 são componentes essenciais da membrana fosfolipídica das plaquetas e desempenham importante papel em distintos aspectos da função dessas células. No entanto, ainda há controvérsias sobre os metabólitos ativos destes AGs e a função das plaquetas, faltando translação adequada do que ocorre *in vitro* para *in vivo*.

A administração de AGs ômega-3 por via oral e enteral, em geral, contempla doses que não ultrapassam 10 gramas dia, e por via parenteral a quantidade é em torno de até 0,2 g/kg/dia. Por outro lado, naqueles trabalhos em que se utilizou maior proporção de estes AGs em relação aos ômega-6, não há menção a eventos de trombocitopenia.

Recente meta-análise⁵⁴ sobre o uso de AGs ômega-3 por via parenteral em pacientes críticos incluiu 49 estudos randomizados. Em apenas quatro, houve análise de variáveis de coagulação, como tempo de tromboplastina parcial (PTT), tempo de protrombina (TP) e plaquetas^{72,73,157,158}. Barbosa et al.⁷² infundiram $0,09 \pm 0,02$ g/kg/peso de lipídios com ômega-3 e demonstraram que não houve diferença entre o número de plaquetas do grupo ômega-3 *versus* o que recebeu triglicérides de cadeia média (TCM) e triglicérides de cadeia longa (TCL) convencionais. Heller et al.¹⁵⁷ avaliaram, em pacientes submetidos a grandes procedimentos cirúrgicos abdominais, a infusão de 0,2 g/kg de ômega-3 por via parenteral, sobre variáveis de coagulação, incluindo o número de plaquetas. Os autores reportaram que, em ambos os grupos, o número caiu imediatamente após a operação, mas sem diferença entre grupos, sendo que, no terceiro dia pós-operatório, os níveis haviam voltado aos valores pré-operatórios em ambos¹⁵⁷. Wang et al.⁷³ randomizaram pacientes com enfermidades gastrointestinais submetidos a tratamento cirúrgico que demandaram NP para um grupo com ômega-3 e outro com solução contendo TCM e TCL. Novamente, os autores não identificaram diferenças ao longo dos seis dias de tratamento entre os dois grupos do estudo⁷³. Em pacientes cirróticos com câncer de fígado operados, Zhang et al.¹⁵⁸ compararam duas soluções lipídicas, uma contendo ômega-3 e outra convencional, sobre variáveis de sangramento. Contudo, ainda que os autores citem que mensuraram plaquetas, PTT e TP, não há a descrição desses valores no texto, apenas constando que não houve diferenças de sangramento entre os dois grupos. Por outro lado, quanto à oferta de AGs ômega-3 por via oral ou enteral, também descrita em trabalhos com pacientes críticos, os efeitos sobre as plaquetas ou outros marcadores de sangramento não são registrados¹⁵⁹. Recente revisão¹⁶⁰ sobre a influência desses AGs, que incluiu oito trabalhos com mais de 600 pacientes com várias enfermidades, a suplementação de até 10g dia de ácido eicosapentanoico e docosahexanoico, por curto período, ou de 1,5g, em até 52 semanas, não resultou em maior taxa de sangramento. Todavia, apenas três trabalhos citaram que não houve complicações como sangramento, sem especificamente mencionar o número de plaquetas¹⁶¹⁻¹⁶³.

Em conclusão, há poucos estudos que abordam especificamente plaquetopenia. De sorte que a presente discussão é limitada, pois ainda que alguns dos trabalhos aqui apresentados contemplem a plaquetopenia, há falhas metodológicas. A principal é a ausência de cálculo amostral, e os

que incluíram essa informação determinaram o tamanho da amostra com base em variáveis não relacionadas com sangramento ou plaquetas^{73,162,163}. O cálculo amostral é relevante para determinar o poder das análises estatísticas.

Recomendações de Dose para Suplementação

As soluções de lipídios devem ser infundidas de preferência misturadas às soluções de glicose e aminoácidos, mas eventualmente poderão ser infundidas à parte, de acordo com especificações do quadro clínico^{121,164,165}.

A dose máxima de lipídios venosos que pode ser prescrita com segurança para os pacientes em NP é de até 1,5 g/kg em 24 horas, sendo a dose usual recomendada 1g/kg/dia^{62,121,164}.

De acordo com os estudos clínicos, a recomendação da dose de óleo de peixe nas ELs é entre 0,1 e 0,2 g/kg/dia em pacientes adultos clinicamente estáveis. Respeitando-se a dose máxima de lipídios e a recomendação da dose de óleo de peixe, não há evidência de que haja coagulopatia ou distúrbios de sangramento nos pacientes que recebem soluções de NP contendo óleo de peixe^{121,166}.

Esta recomendação é válida para pacientes críticos, sépticos ou não, cirúrgicos, bem com outras situações clínicas de hipermetabolismo^{50,58,83}.

Custo Efetividade

Algumas metanálises avaliaram se os benefícios clínicos até aqui discutidos também se convertem em farmacoeconomia. Assim, NP com n-3 comparada com NP padrão foi mais custo-eficiente^{6,8}. Feng et al.⁸ demonstraram que NP com OP foi mais efetiva com redução da permanência hospitalar (19,48 x 21,35 dias, $p=0,004$), redução da permanência em UTI (5,03 x 6,18 dias, $p=0,02$), prevenção de infecção nosocomial (35,6%, $p=0,004$) e redução do custo em 93% dos pacientes (\$6937 x \$8053 por paciente), quando comparada à NP sem n-3.

Autores de recente metanálise envolvendo dados de cinco países europeus (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido) e EUA também fizeram análise de farmacoeconomia e demonstraram que NP com n-3 resultou em melhor eficácia clínica (redução da permanência hospitalar e redução da infecção) e redução de custos⁹⁷. Assim, a decisão do tratamento baseado em evidências, acrescida agora da análise de custo-efetividade, deve ser contemplada na tomada de decisões^{6,8,167}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A infusão de ELs ricas em AGPIs ômega-3 ou a combinação com TCM ou OO quando comparadas às ELs compostas por OS estão associadas à melhor evolução

clínica de pacientes críticos e cirúrgicos. Mecanismos de ação incluem melhora do perfil de citocinas e eicosanóides circulantes (menos inflamatório e imunossupressor) e preservação da função (por exemplo, melhor ação antibacteriana) e biologia (por exemplo, apoptose, expressão de moléculas de superfície com função imunológica)^{144,168-170}. De sorte que há dados clínicos e laboratoriais suficientes para concluir que ELs ricas em AGPIs ômega-3 são componente valioso da NP para pacientes adultos hospitalizados e em *homecare*. Ademais, ELs ricas em AGPIs ômega-3 têm perfil de segurança e tolerabilidade comprovado e representam componente custo-efetivo dos regimes de nutrição parenteral. Preocupações de que estas possam causar aumento na incidência de eventos hemorrágicos não foram comprovadas^{52,58}.

O uso de ELs em pacientes adultos hospitalizados continua a ser amplamente estudado. Destaca-se a proposta de se infundir EL contendo exclusivamente OP como imunofármaco-nutriente, independente da prescrição de NP. Em pacientes cirúrgicos, essa prática durante os três dias pré-operatórios foi associada com melhor perfil de mediadores imunológicos e funções leucocitárias no pós-operatório⁹⁰. Em pacientes críticos com sepse, os benefícios incluíram efeitos anti-inflamatórios e hepatoprotetores, redução da disfunção orgânica e até redução da mortalidade, porém restrita a pacientes com sepse menos grave^{171,172}. Em pacientes críticos idosos, observou-se melhora de perfis plasmáticos de AGPIs, da resposta inflamatória e da troca gasosa, contribuindo para a sobrevivência^{173,174}.

REFERÊNCIAS

- Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(4):351-67.
- Singer P, Shapiro H, Bendavid I. Behind the ESPEN guidelines on parenteral nutrition in the ICU. *Minerva Anestesiol.* 2011;77(11):1115-20.
- Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(1 Suppl):18S-32S.
- Waitzberg DL, Torrinhas RS. The complexity of prescribing intravenous lipid emulsions. *World Rev Nutr Diet.* 2015;112:150-62.
- Waitzberg DL, Torrinhas RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. *Nutr Clin Pract.* 2009;24(4):487-99.
- Pradelli L, Eandi M, Povero M, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR, et al. Cost-effectiveness of omega-3 fatty acid supplements in parenteral nutrition therapy in hospitals: a discrete event simulation model. *Clin Nutr.* 2014;33(5):785-92.
- Wu GH, Gao J, Ji CY, Pradelli L, Xi QL, Zhuang QL. Cost and effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in Chinese ICU patients receiving parenteral nutrition. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:369-75.
- Feng Y, Li C, Zhang T, Pradelli L. Parenteral nutrition including an omega-3 fatty-acid-containing lipid emulsion for intensive care patients in China: a pharmacoeconomic analysis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:547-555.
- Pradelli L, Muscaritoli M, Klek S, Martindale RG. Pharmacoeconomics of parenteral nutrition with ω -3 fatty acids in hospitalized adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(Suppl 1):S68-S73.
- Holum R. Lipids. In: Holum RJ, ed. *Fundamentals of general, organic and biological chemistry.* 5th ed. New York: John Wiley & Sons; 1994. p.566-82.
- Calder PC, Deckelbaum RJ. Dietary lipids: more than just a source of calories. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999;2(2):105-7.
- Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res.* 1998;68(3):159-73.
- Sargent JR. Fish oils and human diet. *Br J Nutr.* 1997;78(Suppl 1):S5-13.
- Bhardwaj K, Verma N, Trivedi RK, Bhardwaj S, Shukla N. Significance of ratio of omega-3 and omega-6 in human health with special reference to flaxseed oil. *Int J Biol Chem.* 2016;10:1-6.
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1505S-19S.
- Healy DA, Wallace FA, Miles EA, Calder PC, Newsholm P. Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids.* 2000;35(7):763-8.
- Strasser T, Fischer S, Weber PC. Leukotriene B5 is formed in human neutrophils after dietary supplementation with icosapentaenoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(5):1540-3.
- Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol.* 2005;174(7):4345-55.
- Daak AA, Elderderly AY, Elbashir LM, Mariniello K, Mills J, Scarlett G, et al. Omega 3 (n-3) fatty acids down-regulate nuclear factor-kappa B (NF-kB) gene and blood cell adhesion molecule expression in patients with homozygous sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;55(1):48-55.
- Zgórzyńska E, Dziedzic B, Gorzkiewicz A, Stulczewski D, Bielawska K, Su KP, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve the antioxidative defense in rat astrocytes via an Nrf2-dependent mechanism. *Pharmacol Rep.* 2017;69(5):935-42.
- Shysh AM, Nagibin VS, Kaplinskii SP, Dosenko VE. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids increase the expression of PPAR γ -target genes and resistance of isolated heart and cultured cardiomyocytes to ischemic injury. *Pharmacol Rep.* 2016;68(6):1133-9.
- Ebrahimi M, Rajion MA, Meng GY, Soleimani Farjam A. Omega-3 fatty acid enriched chevon (goat meat) lowers plasma cholesterol levels and alters gene expressions in rats. *Biomed Res Int.* 2014;2014:749341.
- Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. n-3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1520S-5S.
- Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 5a ed. São Paulo: Atheneu; 2017.
- Tesser A, Torrinhas RSMM, Garla PC, Oliveira-Filho RS, Aprobato FGG, Tamanaha EM, et al. Is There an advantage in enriching parenteral lipid emulsions containing fatty acids from fish oil with medium-chain triglycerides? A study on body pool concentrations of ω -3 fatty acids in Lewis rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(7):1581-90.
- Hagi A, Nakayama M, Shinzaki W, Haji S, Ohyanagi H. Effects of the omega-6:omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(3):263-70.
- Mirtallo JM, Ayers P, Boullata J, Gura KM, Plogsted S, Anderson CR, et al. ASPEN lipid injectable emulsion safety recommendations, part 1: background and adult considerations. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(5):769-82.

28. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898-913.
29. Freitas RDS, Campos MM. Protective effects of omega-3 fatty acids in cancer-related complications. *Nutrients*. 2019;11(5):945.
30. Laviano A, Rianda S, Molfino A, Fanelli FR. Omega-3 fatty acids in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(2):156-61.
31. Dupont J, Dedeigne L, Dalle S, Koppo K, Gielen E. The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(6):825-36.
32. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer*. 2011;105(10):1469-73.
33. Silva JAP, Fabre MES, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr*. 2015;34(3):359-66.
34. Prieto I, Montemuiño S, Luna J, Torres MV, Amaya E. The role of immunonutritional support in cancer treatment: current evidence. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1457-64.
35. Horie LM, Barrère APN, Castro MG, Alencastro MG, Alves JTM, Dal Bello PP, et al. Diretriz BRASPEN de terapia nutricional no paciente com câncer. *BRASPEN J*. 2019;34(1 supl):2-32.
36. Serna-Thomé G, Castro-Eguiluz D, Fuchs-Tarlovsky V, Sánchez-López M, Delgado-Olivares L, Coronel-Martínez J, et al. Use of functional foods and oral supplements as adjuvants in cancer treatment. *Rev Invest Clin*. 2018;70(3):136-46.
37. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, Del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2438-53.
38. Tanaka K, Nakamura S, Narimatsu H. Nutritional approach to cancer cachexia: a proposal for dietitians. *Nutrients*. 2022;14(2):345.
39. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr*. 2007;97(5):823-31.
40. de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, Jourdan M, Arends J, Baracos VE. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1141-53.
41. Ries A, Trottenberg P, Elsner F, Stiel S, Haugen D, Kaasa S, et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med*. 2012;26(4):294-304.
42. Hübner M, Cerantola Y, Grass F, Bertrand PC, Schäfer M, Demartines N. Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(7):850-5.
43. Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(6):802-7.
44. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg*. 1996;224(4):531-40.
45. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD008879.
46. Zhang B, Najarali Z, Ruo L, Alhusaini A, Solis N, Valencia M, et al. Effect of perioperative nutritional supplementation on postoperative complications: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(8):1682-93.
47. Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H, Sturm G, Peskar BM, Fürst P, et al. The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. *Metabolism*. 1996;45(10):1208-13.
48. Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan HW, Wu XT. Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(4):387-94.
49. Kreymann KG, Heyland DK, Heer G, Elke G. Intravenous fish oil in critically ill and surgical patients: historical remarks and critical appraisal. *Clin Nutr*. 2018;37(3):1075-81.
50. Wei C, Hua J, Bin C, Klassen K. Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Nutrition*. 2010;26(5):474-81.
51. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(5):R184.
52. Li NN, Zhou Y, Qin XP, Chen Y, He D, Feng JY, et al. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2014;33(2):226-39.
53. Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Lemieux M, Heyland DK. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19(1):167.
54. Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh AJ, Clark RAC, Rosenthal MD, et al. ω -3 fatty-acid enriched parenteral nutrition in hospitalized patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(1):44-57.
55. Bae HJ, Lee GY, Seong JM, Gwak HS. Outcomes with perioperative fat emulsions containing omega-3 fatty acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(12):904-18.
56. Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, Avenell A. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41(1):307-16.
57. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1):20-8.
58. Tian H, Yao X, Zeng R, Sun R, Tian H, Shi C, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) for surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2013;71(12):815-21.
59. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*. 2002;132(5):805814.
60. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1763-70.
61. Nakamura K, Kariyazono H, Komokata T, Hamada N, Sakata R, Yamada K. Influence of preoperative administration of omega-3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. *Nutrition*. 2005;21(6):639-49.
62. Mayer K, Klek S, García-de-Lorenzo A, Rosenthal MD, Li A, Evans DC, et al. Lipid use in hospitalized adults requiring parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(Suppl 1):S28-S38.
63. Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr*. 2004;23(3):325-30.

64. De-Aguilar-Nascimento JE, Salomão AB, Waitzberg DL, Dock-Nascimento DB, Correa MITD, Campos ACL, et al. Diretriz ACERTO de intervenções nutricionais no perioperatório em cirurgia geral eletiva. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(6):633-48.
65. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Franciset N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg.* 2013;37:259-84.
66. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg.* 2011;212(3):385-99, 399.e1.
67. Calder PC, Jensen Berthold GL, Koletzko V, Singer P, Wanten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med.* 2010;36(5):735-49.
68. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, et al. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radical Biol Med.* 2006;40(3):398-406.
69. Palanisamy K, Krishnaswamy R, Paramasivan P, Chih-Yang H, Vishwanadha VP. Eicosapentaenoic acid prevents TCDD-induced oxidative stress and inflammatory response by modulating MAP kinases and redox-sensitive transcription factors. *Br J Pharmacol.* 2015;172(19):4726-40.
70. Han YY, Lai SL, Ko WJ, Chou CH, Lai HS. Effects of fish oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(1):91-8.
71. Rezaeinasab M, Rad M. Analytical survey of human rabies and animal bite prevalence during one decade in the province of Kerman, Iran. *Critical Care.* 2008;12(suppl 2):S1.
72. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, Lafuente E, Calder PC. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Crit Care.* 2010;14(1):R5.
73. Wang J, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ. Superiority of a fish oil-enriched emulsion to medium-chain triacylglycerols/long-chain triacylglycerols in gastrointestinal surgery patients: a randomized clinical trial. *Nutrition.* 2012;28(6):623-9.
74. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):159-211.
75. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
76. Masclans JR, Iglesia R, Bermejo B, Picó M, Rodriguez-Roisin R, Planas M. Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1998;24(9):918-23.
77. Garcia-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martinez-Ratero S, Le Brun A, Evard D, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr.* 2005;94(2):221-30.
78. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):165-74.
79. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(2):121-7.
80. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med.* 2006;34(4):972-9.
81. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med.* 2007;35(3):700-6.
82. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, Schneiter P, Kim S, Revelly JP, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2006;25(4):588-95.
83. Wang X, Li W, Li N, Li J. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(3):236-41.
84. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, Heinrich A, Felix SB, Abel P, et al. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1411-20.
85. Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF): a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab.* 2004;48(4):263-8.
86. Antébi H, Mansoor O, Ferrier C, Tétégan M, Morvan C, Rangaraj J, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(3):142-8.
87. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38(1):48-79.
88. Manzanares W, Langlois PL, Hardy G. Intravenous lipid emulsions in the critically ill: an update. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(4):308-15.
89. Dai YJ, Sun LL, Li MY, Ding CL, Su YC, Sun LJ, et al. Comparison of formulas based on lipid emulsions of olive oil, soybean oil, or several oils for parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2016;7(2):279-86.
90. Torrinhos RSMM, Santana R, Garcia T, Cury-Boaventura MF, Sales MM, Curi R, et al. Parenteral fish oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: a randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Nutr.* 2013;32(4):503-10.
91. Abbasoglu O, Hardy G, Manzanares W, Pontes-Arruda A. Fish oil-containing lipid emulsions in adult parenteral nutrition: a review of the evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(4):458-70.
92. Berger MM, Tappy L, Revelly JP, Koletzko BV, Geper J, Corpaux JM, et al. Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(9):1116-22.
93. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr.* 2009;28(4):467-79.
94. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247-307.
95. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):525-32.
96. Mundi MS, Klek S, Martindale RG. Use of lipids in adult patients requiring parenteral nutrition in the home setting. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(Suppl 1):S39-S44.
97. Klek S, Chambrier C, Singer P, Rubin M, Bowling T, Staun M, et al. Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid): a double-blind, randomised, multicentre study in adults. *Clin Nutr.* 2013;32(2):224-31.

98. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):776-92.
99. Wanten G, Beunk J, Naber A, Swinkels D. Tocopherol isoforms in parenteral lipid emulsions and neutrophil activation. *Clin Nutr.* 2002;21(5):417-22.
100. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1171-84.
101. Lacaille F, Gupte G, Colomb V, D'Antiga L, Hartman C, Hojsak I, et al; ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. Intestinal failure-associated liver disease: a position paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):272-83.
102. Sasdelli AS, Agostini F, Pazzeschi C, Guidetti M, Lal S, Pironi L. Assessment of intestinal failure associated liver disease according to different diagnostic criteria. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1198-205.
103. Lal S, Pironi L, Wanten G, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, et al; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Clinical approach to the management of Intestinal Failure Associated Liver Disease (IFALD) in adults: a position paper from the Home Artificial Nutrition and Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt A):1794-7.
104. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology.* 2006;130(2 Suppl 1):S70-7.
105. Salvino R, Ghanta R, Seidner DL, Mascha E, Xu Y, Steiger E. Liver failure is uncommon in adults receiving long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(3):202-8.
106. Naini BV, Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation. *Hum Pathol.* 2012;43(6):826-33.
107. Bond A, Huijbers A, Pironi L, Schneider SM, Wanten G, Lal S. Review article: diagnosis and management of intestinal failure-associated liver disease in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(6):640-53.
108. Beath SV, Kelly DA. Total parenteral nutrition-induced cholestasis: prevention and management. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):159-76.
109. Anez-Bustillos L, Dao DT, Baker MA, Fell GL, Puder M, Gura KM. Intravenous fat emulsion formulations for the adult and pediatric patient: understanding the differences. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(5):596-609.
110. Cuerda C, Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Gillanders L, Jeppesen PB, et al; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in chronic intestinal failure. *Clin Nutr.* 2021;40(9):5196-220.
111. Luman W, Shaffer JL. Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2002;21(4):337-43.
112. Reimund JM, Rahmi G, Escalin G, Pinna G, Finck G, Muller CD, et al. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(4):445-54.
113. Visschers RG, Olde Damink SW, Gehlen JM, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment of hypertriglyceridemia in patients receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(5):610-5.
114. Llop-Talaveron JM, Badia-Tahull MB, Leiva-Badosa E, Ramon-Torrel JM. Parenteral fish oil and liver function tests in hospitalized adult patients receiving parenteral nutrition: a propensity score-matched analysis. *Clin Nutr.* 2017;36(4):1082-8.
115. Osowska S, Kunecki M, Sobocki J, Tokarczyk J, Majewska K, Omidi M, et al. Effect of changing the lipid component of home parenteral nutrition in adults. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1355-61.
116. Klek S, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, Pietka M, Pisarska M, et al. Intravenous lipid emulsions and liver function in adult chronic intestinal failure patients: results from a randomized clinical trial. *Nutrition.* 2018;55-56:45-50.
117. Donoghue V, Schleicher GK, Spruyt MGL, Malan L, Nel DG, Calder PC, et al. Four-oil intravenous lipid emulsion effect on plasma fatty acid composition, inflammatory markers and clinical outcomes in acutely ill patients: a randomised control trial (Foil fact). *Clin Nutr.* 2019;38(6):2583-91.
118. Secor JD, Yu L, Tsikis S, Fligor S, Puder M, Gura KM. Current strategies for managing intestinal failure-associated liver disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;20(3):307-20.
119. Aronsohn A, Jensen D. Hepatobiliary manifestations of critically ill and postoperative patients. *Clin Liver Dis.* 2011;15(1):183-97.
120. Mitra A, Ahn J. Liver disease in patients on total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis.* 2017;21(4):687-95.
121. Martindale RG, Berlana D, Boullata JI, Cai W, Calder PC, Deshpande GH, et al. Summary of Proceedings and Expert Consensus Statements from the International Summit "Lipids in Parenteral Nutrition." *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(Suppl 1):S7-S20.
122. Liguori I, Russo G, Aran L, Bulli G, Curcio F, Della-Morte D, et al. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging.* 2018;13:913-27.
123. Wiedmer P, Jung T, Castro JP, Pomatto LCD, Sun PY, Davies KJA, et al. Sarcopenia: molecular mechanisms and open questions. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101200.
124. McGlory C, Galloway SD, Hamilton DL, McClintock C, Breen L, Dick JR, et al. Temporal changes in human skeletal muscle and blood lipid composition with fish oil supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2014;90(6):199-206.
125. Cruz-Jentoft AJ, Dawson Hughes B, Scott D, Sanders KM, Rizzoli R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: a narrative review. *Maturitas.* 2020;132:57-64.
126. Yoshino J, Smith GI, Kelly SC, Julliard S, Reeds DN, Mittendorfer B. Effect of dietary n-3 PUFA supplementation on the muscle transcriptome in older adults. *Physiol Rep.* 2016;4(11):e12785.
127. Logan SL, Spriet LL. Omega-3 fatty acid supplementation for 12 weeks increases resting and exercise metabolic rate in healthy community-dwelling older females. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144828.
128. Rondanelli M, Perna S, Riva A, Petrangolini G, Di Paolo E, Gasparri C. Effects of n-3 EPA and DHA supplementation on fat free mass and physical performance in elderly. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *Mech Ageing Dev.* 2021;196:111476.
129. Bird JK, Troesch B, Warnke I, Calder PC. The effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on muscle mass and function in sarcopenia: a scoping systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;46:73-86.
130. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, van den Akker CH, Dorst K, Wattimena JL, et al. Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2013;163(3):638-44.e1-5.
131. Embleton ND, Simmer K. Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:177-89.
132. Feferbaum R, Falcao M, Schmider K, Barros K. Recomendações Nutricionais para Prematuros e/ou recém-nascidos de muito baixo peso. ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil. Published online 2016.

133. Lapillonne A, Vlaardingerbroek H. Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines. *World Rev Nutr Diet* Basel, Karger. 2014;110:82-98. doi:10.1159/000358460
134. Feferbaum R, Leone C, Cruciani J, Alves P, Tomaz B, Maluvayshi C, et al. Lipid emulsion with fish oil improves associated parenteral nutrition cholestasis in surgical neonates with gastrointestinal exclusion. *Clin Nutr*. 2014;33:S223.
135. Vayalthrikkovil S, Bashir RA, Rabi Y, Amin H, Spence JM, Robertson HL, et al. Parenteral fish-oil lipid emulsions in the prevention of severe retinopathy of prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2017;34(7):705-15.
136. Skouroliakou M, Konstantinou D, Agakidis C, Kaliora A, Kaloogeropoulos N, Massara P, et al. Parenteral MCT/ ω -3 polyunsaturated fatty acid-enriched intravenous fat emulsion is associated with cytokine and fatty acid profiles consistent with attenuated inflammatory response in preterm neonates: a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(2):235-44.
137. Sorrell M, Moreira A, Green K, Jacob R, Tragus R, Keller L, et al. Favorable outcomes of preterm infants with parenteral nutrition-associated liver disease treated with intravenous fish oil-based lipid emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):783-8.
138. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: lipids. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2324-36.
139. Alfonso JE, Berlana D, Ukleja A, Boullata J. Clinical, ergonomic, and economic outcomes with multichamber bags compared with (hospital) pharmacy compounded bags and multibottle systems: a systematic literature review. *J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(7):1162-77.
140. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M; ESPEN. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr*. 2009;28(4):365-77.
141. Puntis J, Hojsak I, Ksiazek J; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: organizational aspects. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2392-400.
142. Jauch KW, Schregel W, Stanga Z, Bischoff SC, Brass P, Hartl W, et al; Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Access technique and its problems in parenteral nutrition - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 9. *Ger Med Sci*. 2009;7:Doc19.
143. Bethune K, Allwood M, Grainger C, Wormleighton C; British Pharmaceutical Nutrition Group Working Party. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party. *Nutrition*. 2001;17(5):403-8.
144. Honeywell S, Zelig R, Rigassio Radler D. Impact of intravenous lipid emulsions containing fish oil on clinical outcomes in critically ill surgical patients: a literature review. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(1):112-22.
145. Chen H, Wang W, Hong C, Zhang M, Hong Y, Wang S, et al. Omega-3 fish oil reduces mortality due to severe sepsis with acute gastrointestinal injury grade III. *Pharmacogn Mag*. 2017;13(51):407-12.
146. Llop J, Sabin P, Garau M, Burgos R, Pérez M, Massó J, et al; Hospital Pharmacy Artificial Nutrition Group of Catalonia. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr*. 2003;22(6):577-83.
147. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta JA, et al; Working Group on Nutrition and Metabolism of the Spanish Society of Critical Care. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care*. 2007;11(1):R10.
148. Xie H, Chang YN. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative complications in colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncol Targets Ther*. 2016;9:7435-43.
149. Liang B, Wang S, Ye YJ, Yang XD, Wang YL, Qu J, et al. Impact of postoperative omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2008;14(15):2434-9.
150. Zhao Y, Wang C. Effect of ω -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 (Baltimore)*. 2018;97(16):e0472.
151. Bula Smoflipid 20%. Published online 2016. Accessed June 10, 2022. Available from: <https://www.fresenius-kabi.com/br/documents/SmoflipidBulaatualizadaPaciente.pdf>
152. Hojsak I, Kolaček S. Fat overload syndrome after the rapid infusion of SMOFLipid emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1):119-21.
153. Moon HJ, Hwang IW, Lee JW, Hong SY. A case of fat overload syndrome after rapid infusion of SMOF lipid emulsion in an adult. *Am J Emerg Med*. 2017;35(4):660.e3-660.e4.
154. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(7):675-715.
155. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41 Suppl 2:S1-87.
156. Goodnight SH Jr. Effects of dietary fish oil and omega-3 fatty acids on platelets and blood vessels. *Semin Thromb Hemost*. 1988;14(3):285-9.
157. Heller AR, Fischer S, Rössel T, Geiger S, Siegert G, Ragaller M, et al. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. *Br J Nutr*. 2002;87(Suppl 1):S95-101.
158. Zhang B, Wei G, Li R, Wang Y, Yu J, Wang R, et al. n-3 fatty acid-based parenteral nutrition improves postoperative recovery for cirrhotic patients with liver cancer: a randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1239-44.
159. Kristine Koekkoek W, Panteleon V, van Zanten AR. Current evidence on ω -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2019;59:56-68.
160. Jeansen S, Witkamp RF, Garthoff JA, van Helvoort A, Calder PC. Fish oil LC-PUFAs do not affect blood coagulation parameters and bleeding manifestations: analysis of 8 clinical studies with selected patient groups on omega-3-enriched medical nutrition. *Clin Nutr*. 2018;37(3):948-57.
161. Faber J, Uitdehaag MJ, Spaander M, van Steenberghe-Langeveld S, Vos P, Berkhout M, et al. Improved body weight and performance status and reduced serum PGE2 levels after nutritional intervention with a specific medical food in newly diagnosed patients with esophageal cancer or adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(1):32-44.
162. Cahn P, Ruxrungham K, Gazzard B, Diaz RS, Gori A, Kotler DP, et al; (BTE) Blinded Nutritional Study for Immunity

- and Tolerance Evaluation Study Team. The immunomodulatory nutritional intervention NR100157 reduced CD4+ T-cell decline and immune activation: a 1-year multicenter randomized controlled double-blind trial in HIV-infected persons not receiving antiretroviral therapy (The BITE Study). *Clin Infect Dis*. 2013;57(1):139-46.
163. Faber J, Berkhout M, Fiedler U, Avlar M, Witteman BJ, Vos AP, et al. Rapid EPA and DHA incorporation and reduced PGE2 levels after one week intervention with a medical food in cancer patients receiving radiotherapy, a randomized trial. *Clin Nutr*. 2013;32(3):338-45.
164. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrain B, Collier S, Gura K, et al; Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper - Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(2):150-92.
165. Mundi MS, Martindale RG, Hurt RT. Emergence of mixed-oil fat emulsions for use in parenteral nutrition. *JPEN J Parent Enteral Nutr*. 2017;41(1 suppl):3S-13S.
166. Calder PC, Adolph M, Deutz NE, Grau T, Innes JK, Klek S, et al. Lipids in the intensive care unit: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2018;37(1):1-18.
167. Pradelli L, Klek S, Mayer K, Omar Alsaleh AJ, Rosenthal MD, Heller AR, et al. Cost-effectiveness of parenteral nutrition containing ω -3 fatty acids in hospitalized adult patients from 5 European Countries and the US. *J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(5):999-1008.
168. Zhang CH, Li N, Wang XY, Li GL, Fan CG, Li JS. Influence of Lipoplus fat emulsion on postoperative nutritional status and early inflammatory response in patients with gastrointestinal malignancies. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2012;15(5):448-51.
169. Köller M, Senkal M, Kemen M, König W, Zumtobel V, Muhr G. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery. *Clin Nutr*. 2003;22(1):59-64.
170. Schauder P, Röhn U, Schäfer G, Korff G, Schenk HD. Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on DNA synthesis, cytokine release and receptor expression by lymphocytes in the postoperative period. *Br J Nutr*. 2002;87(Suppl 1):S103-10.
171. Sungurtekin H, Değirmenci S, Sungurtekin U, Oguz BE, Sabir N, Kaptanoglu B. Comparison of the effects of different intravenous fat emulsions in patients with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(6):665-71.
172. Hall TC, Bilku DK, Al-Leswas D, Neal CP, Horst C, Cooke J, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: a pilot study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(3):301-12.
173. Barros KV, Cassulino AP, Schalch L, Della Valle Munhoz E, Manetta JA, Calder PC, et al. Pharmaconutrition: acute fatty acid modulation of circulating cytokines in elderly patients in the ICU. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(4):467-74.
174. Barros KV, Cassulino AP, Schalch L, Della Valle Munhoz E, Manetta JA, Noakes PS, et al. Supplemental intravenous n-3 fatty acids and n-3 fatty acid status and outcome in critically ill elderly patients in the ICU receiving enteral nutrition. *Clin Nutr*. 2013;32(4):599-605.

Local de realização do estudo: Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN), São Paulo, SP, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse, exceto JTMA, que recebeu "Grant LAM - Fresenius-Kabi e ASPEN/BAXTER - *International Parenteral Nutrition Early Career Professional Development Grant*".

A BRASPEN recebeu apoio da Fresenius-Kabi para a elaboração desse artigo.