

# 5 Lipídios

Teresa Gontijo de Castro • Marly Augusto Cardoso

## DEFINIÇÃO

William Prout foi o primeiro pesquisador a reconhecer os lipídios como nutrientes importantes para a nutrição humana, em 1827. A palavra *lipídio* deriva do grego *lipos* e significa gordura, que, por sua vez, pode ser definida como uma classe de componentes solúveis em solventes orgânicos. Esses componentes variam consideravelmente quanto ao tamanho e à polaridade, desde formas hidrofóbicas, como os triacilgliceróis (TG) e ésteres de esteroide, até formas mais hidrossolúveis, como os fosfolipídios (PL) e as cardioplipinas.

## CLASSIFICAÇÃO E ABREVIações

Os lipídios incluem os TG [constituídos por ácidos graxos (AG)], PL, esteróides, glicolipídios e isoprenoides.

A denominação dos AG é feita por meio de uma anotação abreviada, em que o primeiro número se refere aos átomos de carbono da cadeia acil, seguido de dois-pontos e, depois, outra cifra indicando o número dos enlaces insaturados e um símbolo n- (u ou w), acrescentado, ainda, pelo número de átomos de carbono a partir do extremo metil da cadeia acil até o primeiro carbono das duplas-ligações. O Quadro 5.1 apresenta um resumo dos tipos de AG alimentares.

## ESTRUTURA QUÍMICA E FUNÇÕES

### Triacilgliceróis

Os TG constituem mais de 95% da ingestão total de gorduras, sendo formados por três moléculas de AG esterificados a uma molé-

cula de glicerol em uma das três ligações estereoquímicas distintas (posições sn-1, sn-2 e sn-3; Figura 5.1). Variações no tipo de AG e sua ligação ao glicerol aumentam a heterogeneidade da composição do TG.

O TG tem função energética, sendo usado de imediato ou armazenado nas células do tecido adiposo para utilização posterior.

### Quadro 5.1 Tipos de ácidos graxos alimentares.

Ácidos graxos saturados:

- Ácido esteárico (18:0)
- Ácido palmítico (16:0)
- Ácido mirístico (14:0)
- Ácido láurico (12:0)

Ácidos graxos de cadeia média (8:0 e 10:0)

Ácidos graxos monoinsaturados:

- Ácido oleico (cis - 18:1)
- Ácido eláidico (trans - 18:1)

Ácidos graxos poli-insaturados

Ácidos graxos n-6:

- Ácido linoleico (18:2)

Ácidos graxos n-3:

- Ácido linolênico (18:3)
- Ácido eicosapentaenoico (EPA) (20:5)
- Ácido docosaexaenoico (DHA) (22:6)

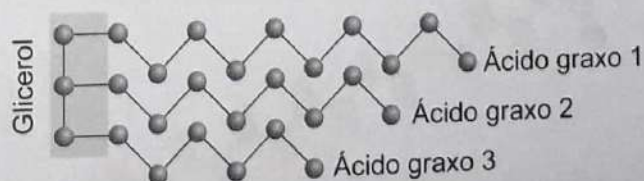


Figura 5.1 Estrutura química de um triacilglicerol.



## ÁCIDOS GRAXOS

A estrutura química simplificada de um AG é formada por uma cadeia carbônica não ramificada ligada a um grupamento carboxila:



R: cadeia carbônica não ramificada

No entanto, os AG diferem no tamanho da cadeia carbônica e no número de duplas-ligações existentes entre os átomos de carbono. Quanto ao tamanho da cadeia carbônica, os AG podem ser denominados de cadeia curta (de 2 a 4 átomos de carbono), média (de 6 a 12 átomos de carbono) e longa (acima de 12 átomos de carbono). Os triacilgliceróis de cadeia média (TCM), constituídos por AG de cadeia média, são absorvidos com maior rapidez que os TG de cadeia longa e transportados diretamente ao plasma, sendo considerados fontes de energia imediata. Quanto às insaturações, os AG classificam-se em saturados (sem duplas-ligações na molécula), monoinsaturados (uma dupla-ligação na molécula) ou poli-insaturados (duas ou mais duplas-ligações em sua molécula).

Os AG saturados têm cadeia retilínea e flexível com um número variável de átomos de carbono (cadeias de 8 a 18 átomos de carbono), apresentando maior ponto de fusão quando comparados aos AG insaturados (Figura 5.2).

Exemplos de ácidos graxos saturados incluem o ácido esteárico, o palmítico, o mirístico, o láurico e os ácidos graxos saturados de cadeia média.

O AG monoinsaturado predominante nos alimentos é o ácido oleico (*cis* - 18:1n-9). Outro AG monoinsaturado importante é o

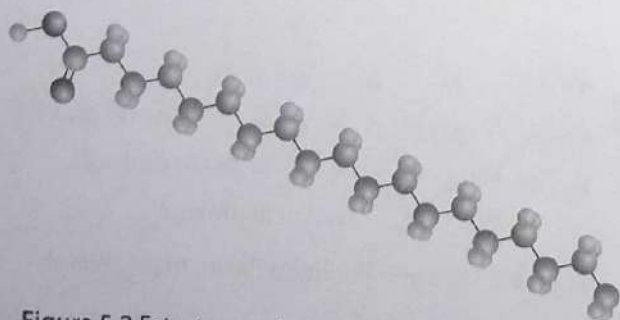


Figura 5.2 Estrutura química do ácido graxo esteárico (ácido graxo saturado).

ácido elaídico (*trans* - 18:1n-9). A configuração *trans* da dupla-ligação forma-se durante a hidrogenação catalítica dos AG insaturados, provocando inversão da dupla-ligação e colocando o hidrogênio na posição transversal, o que provoca a linearização da cadeia carbônica (Figura 5.3).

O processo de hidrogenação de óleos é utilizado pelas indústrias com a finalidade de aumentar sua viscosidade, o que confere maior estabilidade à oxidação lipídica e reduz o tempo de cozimento. No entanto, nesse processo os AG *trans* podem originar-se da mistura de hidrogênio aos óleos insaturados, sob temperatura apropriada e com a presença de elemento catalisador. A quantidade de AG *trans* formados pode ser controlada pelo catalisador e pela temperatura. A maioria dos AG *trans* é monoinsaturada, sendo o ácido elaídico o maior representante dessa classe de gordura.

Os AG poli-insaturados (PUFA, do inglês *polyunsaturated fatty acid*) são AG essenciais ao organismo. A essencialidade de um AG depende da distância da primeira dupla-ligação da terminação metil (grupamento  $\text{CH}_3$ ). Durante a formação dos AG no organismo humano, suas enzimas de biossíntese podem inserir duplas-ligações na posição n-9 ou

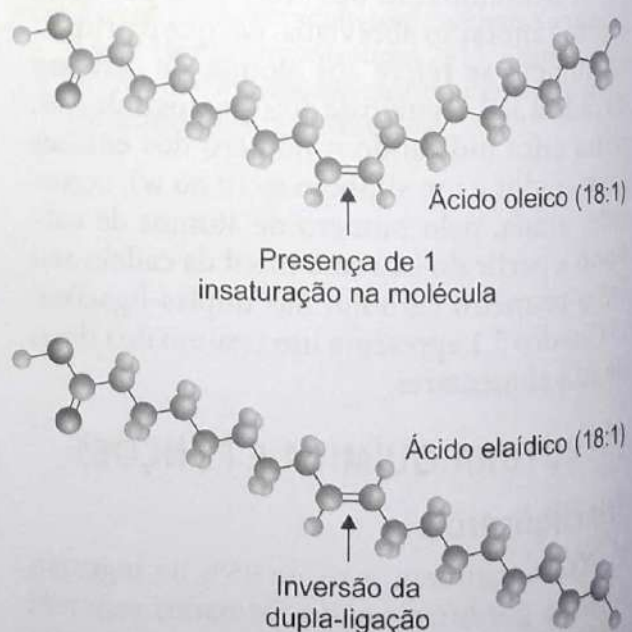


Figura 5.3 Estrutura química dos ácidos graxos monoinsaturados: ácido oleico (configuração *cis*) e elaídico (configuração *trans*).



maior. Entretanto, essas enzimas não podem inserir duplas-ligações em posições próximas ao grupo metil. Por isso, AG com duplas-ligações nas posições n-3 e n-6 são considerados essenciais para o ser humano, ou seja, devem ser obtidos a partir da alimentação. Os AG das famílias n-3 e n-6 são obtidos pela dieta ou produzidos pelo organismo a partir dos ácidos linoleico e alfa-linolênico (ALA), a partir da ação de enzimas dessaturases, que atuam na oxidação de dois carbonos da cadeia, originando uma dupla-ligação com a configuração cis. A atividade dessas enzimas diminui quando há fatores como tabagismo, consumo de álcool, diabetes, estresse, ingestão elevada de gorduras trans e, principalmente, envelhecimento.<sup>1</sup> No reino vegetal, o ácido linoleico é sintetizado pela conversão em ALA com ação de enzimas  $\Delta 15$  dessaturases (Figura 5.4).

O ácido linolênico (n-3) é o precursor do AG n-3 e pode formar PUFA de cadeia longa: o ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:4n-3) e o ácido docosaexaenoico (DHA, 22:6n-3). O ALA, encontrado principalmente em peixes marinhos e algumas plantas verdes, é precursor do EPA e do DHA em seres humanos. No organismo, o ácido linoleico (n-6) pode formar o ácido araquidônico (AA) (20:4n-6), precursor das prostaglandinas (PG), dos tromboxanos (TXA) e das prostaciclina (Figura 5.4).

Uma das funções do PUFA no organismo humano consiste em sua conversão enzimática em uma série de metabólitos oxidados denominados eicosanoides (precursores de PUFA com 20 unidades de carbono em sua cadeia). Os eicosanoides incluem as PG e os TXA, produzidos pela via da ciclo-

oxigenase, e os leucotrienos (LT), os AG hidróxidos e as lipoxinas, gerados via lipo-oxigenase. Os eicosanoides são hormônios parácrinos (produzidos no local) com múltiplas funções.

O AA e o EPA estão ligados ao carbono 2 (C-2) da bicamada de lipídios das membranas celulares. Quando há uma lesão ou inflamação no organismo, este cliva o PUFA das membranas pela ação da enzima fosfolipase  $A_2$ . O PUFA então é processado pelas vias sintéticas (ciclo-oxigenase ou lipo-oxigenase) do eicosanoide para formar uma variedade de hormônios parácrinos (Figura 5.5). Esses hormônios podem atuar alterando o tamanho e a permeabilidade dos vasos capilares, modificando a atividade das plaquetas e os processos de inflamação. O produto eicosanoide a partir de um PUFA depende do tipo celular e do tipo de PUFA presente na membrana fosfolipídica. Os eicosanoides são rapidamente convertidos às suas formas inativas por enzimas catabólicas seletivas.

A deficiência do AG essencial n-6 pode relacionar-se com retardo de crescimento, lesões da pele, insuficiência reprodutora, esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado) e polidipsia. Já a deficiência do AG n-3 prejudica o crescimento e a reprodução e associa-se a redução do aprendizado, visão prejudicada e polidipsia.

A deficiência do AG n-3 não pode ser revertida pela adição de AG n-6 na dieta e vice-versa. Isso se deve à interconversão entre os membros de cada família desses AG essenciais pelo alongamento da cadeia e/ou inserção de insaturações na sua porção carboxiterminal. Dessa maneira, a deficiência de AG n-6 pode

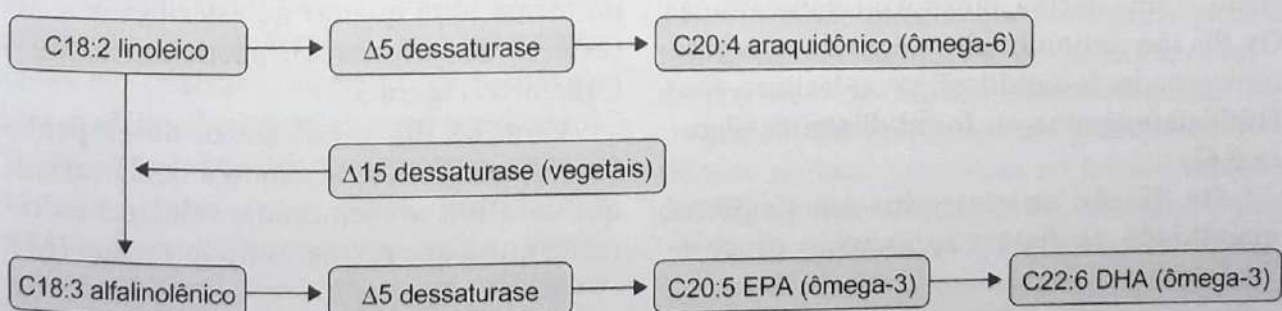


Figura 5.4 Essencialidade dos ácidos graxos linoleico (n-6) e linolênico (n-3) no organismo humano: enzimas de biossíntese podem inserir duplas-ligações na posição n-9 ou maior.



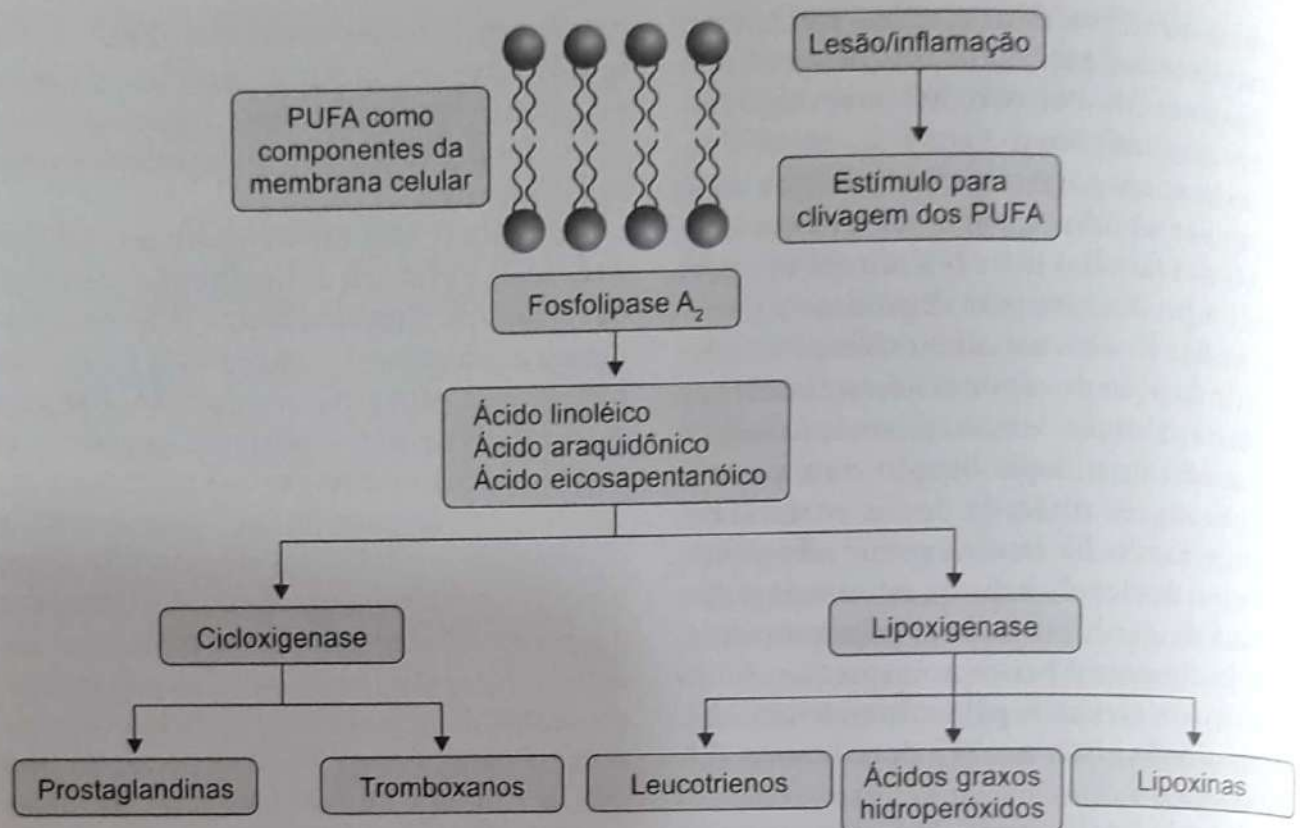


Figura 5.5 Síntese dos eicosanóides no organismo humano.

ser revertida pela adição tanto de ácido linoléico à dieta quanto de ácido gamalinolênico ou AA. Já a deficiência do AG n-3 pode ser revertida por sua adição ou pela adição de ALA, EPA ou DHA na dieta. Portanto, não existe um AG essencial em particular, mas duas classes de AG essenciais, sendo necessário suprir pela dieta ao menos um membro de cada classe.

### Fosfolipídios

Os PL são compostos complexos, formados por glicerol, AG, base nitrogenada e fósforo. Derivam-se do ácido fosfatídico, que é esterificado em uma molécula que contém nitrogênio, colina, serina, inositol ou etanolamina. Os PL são denominados segundo sua base nitrogenada: fosfatidilcolina ou lecitina, fosfatidiletanolamina ou fosfatidilserina (Figura 5.6).

Os PL são encontrados em pequena quantidade na dieta e apresentam proprie-

dades anfipáticas. A porção da molécula que contém fosfato forma ligações de hidrogênio com a água, e os dois AG formam interações hidrofóbicas com as outras gorduras. Os PL compõem mais de 50% da bicamada da biomembrana, fornecendo barreira lipídica para o transporte não regulado de moléculas hidrossolúveis na célula.

### Esteróis

Constituem uma classe de lipídios derivados de um anel saturado de quatro membros. O colesterol é uma molécula anfipática,\* dispondo de um núcleo esteroide e uma cauda hidrocarbonada. É encontrado na dieta tanto na forma livre quanto na esterificada a AG (ésteres de colesterol), particularmente o C18:2n-6 (Figura 5.7).

Com os PL, o colesterol desempenha função estrutural, formando a dupla camada que constitui as membranas celulares e a camada única que reveste as lipoproteínas (LP).

\* Moléculas anfipáticas, ou anfílicas, são moléculas que apresentam uma região hidrofílica (solúvel em meio aquoso) e uma hidrofóbica (insolúvel em água, porém solúvel em lipídios e solventes orgânicos).



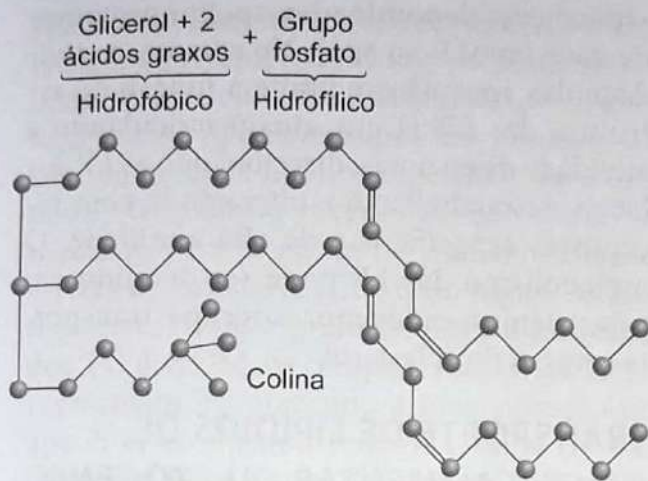


Figura 5.6 Estrutura química de um fosfolípido (lecitina).

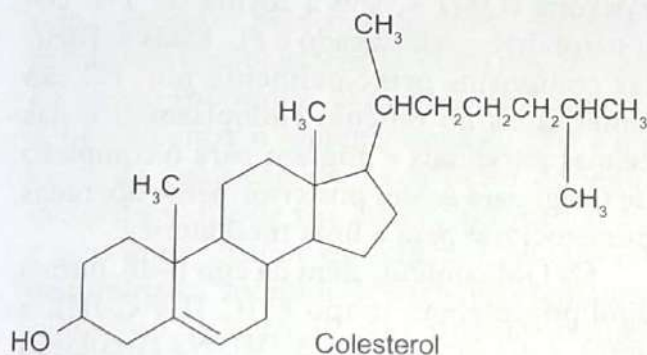


Figura 5.7 Estrutura química do colesterol.

O colesterol desempenha outras funções no organismo, sendo precursor dos ácidos biliares, dos hormônios esteroides e da vitamina D.

Apesar de as plantas serem livres de colesterol, elas contêm fitosteróis, componentes quimicamente relacionados com o colesterol. Os fitosteróis mais comuns são o betassitosterol, o campesterol e o estigmasterol. Evidências sugerem que esses compostos inibem a absorção do colesterol. E, embora encontrados em quantidades muito pequenas na dieta, podem ser comercialmente produzidos. Podem ser encontrados em alimentos vegetais ricos em lipídios, como nozes, amendoim e semente de gergelim, além de legumes, frutas e grãos em geral. No entanto, as principais fontes de obtenção são as frações insaponificáveis de óleos vegetais, especialmente óleo de soja, canola e girassol.<sup>2</sup>

## Glicolipídios

Componentes formados por uma base esfingosina e AG de cadeia muito longa (22 carbonos), fazem parte do tecido nervoso e de certas membranas celulares, com o papel de transportar lipídios. Entre os glicolipídios, incluem-se os cerebrosídeos, que contêm galactose, e os gangliosídeos, que apresentam glicose e um composto complexo contendo aminoaçúcar.

## Isoprenoides

Substâncias derivadas do isopreno, abrangem um grupo constituído por uma ou mais unidades de cinco carbonos. Esse grupo inclui os óleos essenciais nas plantas e os pigmentos responsáveis pela transferência de elétrons na fotossíntese (licopeno, carotenoides e grupo clorofila amarelo/verde). As vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e a coenzima Q (responsável pela transmissão de elétrons) dispõem de estruturas isoprenoides. A vitamina E, o licopeno e o betacaroteno são antioxidantes eficazes. Os fitoquímicos não nutritivos, com função antioxidante, em geral apresentam estrutura isoprenoide.

## METABOLISMO DOS LIPÍDIOS

### Digestão e absorção

No trato digestório, os lipídios alimentares sofrem ação das lipases gástrica e intestinal. Essa última é mais importante e responsável pela hidrólise dos TG em AG livres e monoglicerídeos, separando os AG nas posições n-1 e n-3, uma vez que os AG da posição n-2 permanecem unidos à molécula de glicerol.

Os lipídios polares, ácidos e PL biliares favorecem a solubilização desses produtos dos TG, formando micelas que conseguem penetrar as células da mucosa do intestino delgado por meio da difusão monomolecular.

Os PL são secretados em grandes quantidades na bile e auxiliam na emulsificação dos TG e na solubilização do colesterol e de outros componentes lipossolúveis da dieta. Tanto o PL da dieta quanto o de origem biliar são digeridos por meio da clivagem pela fosfolipase A<sub>2</sub>, produzida pelo pâncreas e secretada na bile. Essa enzima cliva o AG na



posição n-2 do PL, liberando lisofosfoglicéridos e AG livre.

O colesterol que alcança o intestino origina-se da dieta e da bile, e este, sendo hidrofóbico, requer um sistema especializado para que sua digestão e absorção possam ocorrer em um ambiente hidrossolúvel. A eficiência de absorção do colesterol é muito menor que a dos TG, em razão principalmente da sua pobre solubilidade micelar. A digestão do colesterol envolve a liberação de AG esterificado por uma hidrolase dependente de colesterol secretada pelo pâncreas. O esterol livre é então solubilizado dentro de micelas mistas na porção superior do intestino delgado. Proteínas hidrossolúveis de baixo peso molecular localizadas no lado luminal da membrana da borda em escova podem estar envolvidas no movimento transmembrana de colesterol e PL. Ainda, a concentração de esfingomielina na membrana apical da célula intestinal pode regular a taxa de captação de colesterol das micelas.

Nas células da mucosa intestinal, os monoglicéridos e os AG recombina-se novamente em TG para serem transportados para o organismo. Quase todos os lipídios da dieta são absorvidos a partir da mucosa intestinal para o sistema linfático, com exceção dos AG de cadeia média, que são absorvidos e vão diretamente para a circulação portal. Em virtude dessa facilidade na absorção, os AG de cadeia média podem ser encontrados no sangue 20 min após sua ingestão.

## Transporte

Os lipídios não existem no estado livre no plasma e, para serem transportados no meio aquoso, necessitam de estruturas organizadas, macroagregados moleculares denominados lipoproteínas. As LP são formadas por uma capa hidrofílica constituída por PL, colesterol livre e proteínas, envolvendo um núcleo hidrofóbico que contém TG e colesterol esterificado (Figura 5.8).

A solubilização dos lipídios no meio aquoso depende do arranjo molecular, no qual TG e colesterol esterificado estão envolvidos por PL e colesterol livre, e, também, da interação desses componentes com proteínas

específicas, denominadas apolipoproteínas ou apos (apoLP ou apo). No entanto, a atividade das apos não se limita à função de estrutura das LP, já que atuam modulando a atividade de enzimas, direcionando as LP aos locais de catabolismo e interagindo com receptores específicos e de alta afinidade. O metabolismo das LP pode ser dividido em três sistemas: endógeno, exógeno e transporte reverso de colesterol.

## TRANSPORTE DE LIPÍDIOS DE ORIGEM ALIMENTAR OU EXÓGENO

Nos enterócitos, AG livres, monoglicéridos e colesterol provenientes da dieta são incorporados a macroagregados moleculares – quilomícrons (QM) –, sob a forma de TG, colesterol livre e esterificado e PL. Essas partículas compostas principalmente por TG são sintetizadas no retículo endoplasmático das células intestinais e migram para o complexo de Golgi para serem posteriormente liberadas por exocitose para a linfa mesentérica.

Os QM contêm, além da apo B-48, outras apolipoproteínas: a apo C (C-II e C-III), a apo E e a apo A (A-I e A-IV). Na circulação periférica, os QM entram em contato com a lipoproteína lipase (LLP), enzima localizada na superfície endotelial dos capilares. A LLP é necessária para a hidrólise dos TG dos QM, liberando AG livres para o tecido adiposo e muscular. Alguns desses AG unem-se à albumina e voltam para a circulação geral.

As partículas que perdem TG por ação da LLP (ativadas pelo componente apo C-II dos QM) são denominadas “remanescentes de QM” e apresentam um maior conteúdo de colesterol esterificado quando comparadas aos QM presentes na linfa, uma vez que o colesterol esterificado não é substrato da LLP.

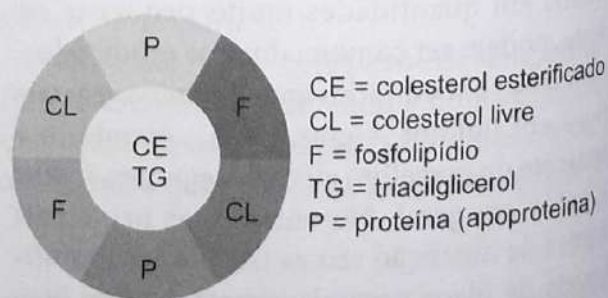


Figura 5.8 Estrutura química de uma lipoproteína.



Além disso, esses remanescentes de QM podem receber colesterol esterificado proveniente da lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês *high density lipoprotein*) por um processo de transferência de lipídios específico, denominado “transporte reverso de colesterol” e mediado pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP, do inglês *cholesteryl ester transfer protein*). Após a hidrólise dos TG dos QM, os componentes dessa LP se rearranjam, favorecendo a incorporação de apo E e, ao mesmo tempo, a saída de PL, colesterol livre e apoLP (grupos C e A), que podem retornar à HDL ou, ainda, dar origem a partículas precursoras de HDL.

Outra etapa do metabolismo dos QM envolve a captação e a degradação de seus remanescentes pelo hepatócito e, provavelmente, em menor extensão, pelos macrófagos do fígado (presentes nas células de Kupffer). A ligação entre o remanescente de QM e seu local de remoção no hepatócito depende exclusivamente de sua interação com a apo E e o receptor celular específico. Essa apo E é denominada “receptor de partículas remanescentes” ou “receptor E”. As partículas grandes de QM, ricas em TG, permanecem por mais tempo na circulação por não serem capazes de atingir o espaço intracelular ou de atravessar os sinusoides hepáticos. Uma enzima localizada na superfície das células endoteliais, a lipoproteína lipase hepática (LLH), é responsável pela hidrólise de parte dos TG liberados do QM pela LLP, sendo esta a última etapa do metabolismo dos QM. Dessa maneira, a LLP atua unicamente na hidrólise de TG, enquanto a LLH promove preferencialmente hidrólise de PL, principalmente das partículas de HDL.

Após a captação dos remanescentes de QM pelo hepatócito, há o catabolismo celular da LP com liberação de seus constituintes: AG, glicerol, aminoácidos e colesterol livre por meio da hidrólise de seu colesterol esterificado. O colesterol livre liberado pode ser reesterificado para armazenamento, metabolizado em ácidos biliares ou utilizado na regulação da síntese de colesterol no hepatócito. Na bile, o colesterol é secretado na forma livre ou sob a forma de ácidos biliares reabsorvidos em diferentes proporções; cerca de 50% do

colesterol biliar e mais de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos na circulação entero-hepática.

## TRANSPORTE DE LIPÍDIOS DE ORIGEM HEPÁTICA OU ENDÓGENO

No hepatócito, são formadas LP de muito baixa densidade ricas em TG denominadas VLDL (do inglês, *very low density lipoproteins*), que contêm apo B-100, C e E. A formação de VLDL inicia-se no retículo endoplasmático e depende da presença adequada de lipídios, colesterol esterificado e TG. Dessa maneira, quanto maior a oferta de AG livre, mais VLDL é produzida a partir da hidrólise dos TG nos tecidos.

As partículas de VLDL são menores que as dos QM por conterem menos TG. No entanto, as partículas de VLDL têm tamanhos variáveis, conforme a quantidade hepática de TG disponíveis para sua síntese.

O metabolismo das VLDL se assemelha ao dos QM. Quando secretadas pelo fígado, contêm certa quantidade de apo E e adquirem maior quantidade a partir da HDL, que também transfere apo C para as partículas de VLDL. Na circulação capilar, a VLDL entra em contato com a LLP, dando origem a remanescentes de VLDL ou IDL (do inglês, *intermediate density lipoprotein*). A IDL segue dois caminhos: cerca de dois terços podem ser captados pelo fígado por receptores de apo B/E e degradados em seus componentes; o terço restante sofre ação da LLH, principalmente no fígado, formando a lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*). Tanto a LDL quanto a IDL são retiradas da circulação pelos receptores celulares (hepáticos) B/E. Na conversão dos remanescentes de VLDL em LDL, são eliminadas todas as apo C e apo E, com a LDL contendo apenas a apo B-100. Assim, essa LP tem uma única cópia da apo B-100 ligando-se ao receptor de LDL no fígado de forma monovalente. Entretanto, as partículas de IDL contêm várias cópias de apo E, além de apo B-100, e interagem por meio de vários pontos com os receptores B/E hepáticos. Quase a totalidade da LDL presente no plasma origina-se do metabolismo da VLDL, sendo removida pelo re-



ceptor B/E. Desse modo, a IDL e a LDL competem essa via de remoção. Contudo, a presença de maior número de cópias de apo E por partículas de IDL determina maior afinidade da IDL pelo receptor B/E e, conseqüentemente, sua taxa de remoção plasmática é mais rápida quando comparada à da LDL.

A LDL constitui-se por ésteres de colesterol, tem pouca implicação no transporte dos TG e é mais um produto residual do transporte endógeno destes. Em vista disso, a LDL é a maior LP carreadora de colesterol para os tecidos periféricos. Há evidências de que a predominância de partículas menores e mais densas na concentração sérica de LDL possa conferir risco elevado para doença coronariana. A alta aterogenicidade dessas partículas menores de LDL poderia decorrer, por exemplo, da sua penetração na parede arterial mais rapidamente que LDL maiores. Além disso, essas partículas menores parecem ser mais sensíveis à oxidação que as LDL maiores, o que aumentaria sua capacidade aterogênica.

## TRANSPORTE REVERSO DE COLESTEROL

As HDL constituem pequenas partículas de LP que contêm principalmente as apo A (A-I e A-II). Seus núcleos são compostos por ésteres de colesterol, mas também desempenham papel importante no metabolismo dos TG.

A HDL é sintetizada pelo fígado ou origina-se a partir de componentes de superfície liberados da remodelação intravascular de LP rica em TG, mediada pela LLP. Quando QM e VLDL perdem TG, o volume da partícula diminui e, dessa maneira, componentes da superfície, como colesterol livre, PL e apoLP, são liberados formando macroagregados moleculares, os precursores da HDL plasmática.

Além de seu envolvimento no metabolismo de TG, a HDL tem grande importância no transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado para sua eliminação, mecanismo denominado "transporte reverso de colesterol". A HDL nascente capta colesterol não esterificado dos tecidos periféricos sob ação da enzima lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT), formando a HDL madu-

ra, que pode levar o colesterol para o fígado mediante duas vias:

- Via indireta: com o aumento do colesterol esterificado, a HDL torna-se mais densa (HDL-2) e transfere ésteres de colesterol para outras classes de LP (QM, remanescerentes de QM, VLDL e IDL), sendo então rapidamente removidos pelo fígado. Essa transferência de colesterol esterificado para LP é mediada pela CETP. Essa proteína tem também a propriedade de transferir TG das LP ricas em TG para a HDL
- Via direta: há, na circulação hepática, a hidrólise dos TG e dos PL da HDL-2 pela LLH. É também nesta etapa que o colesterol esterificado da HDL-2 é transferido para o fígado "via direta", sem envolver as outras classes de LP. No entanto, a captação hepática de HDL mediada por receptor difere do mecanismo descrito para a LDL, e, ainda, há controvérsia na literatura sobre a existência de um receptor específico para a interação da HDL com o hepatócito.

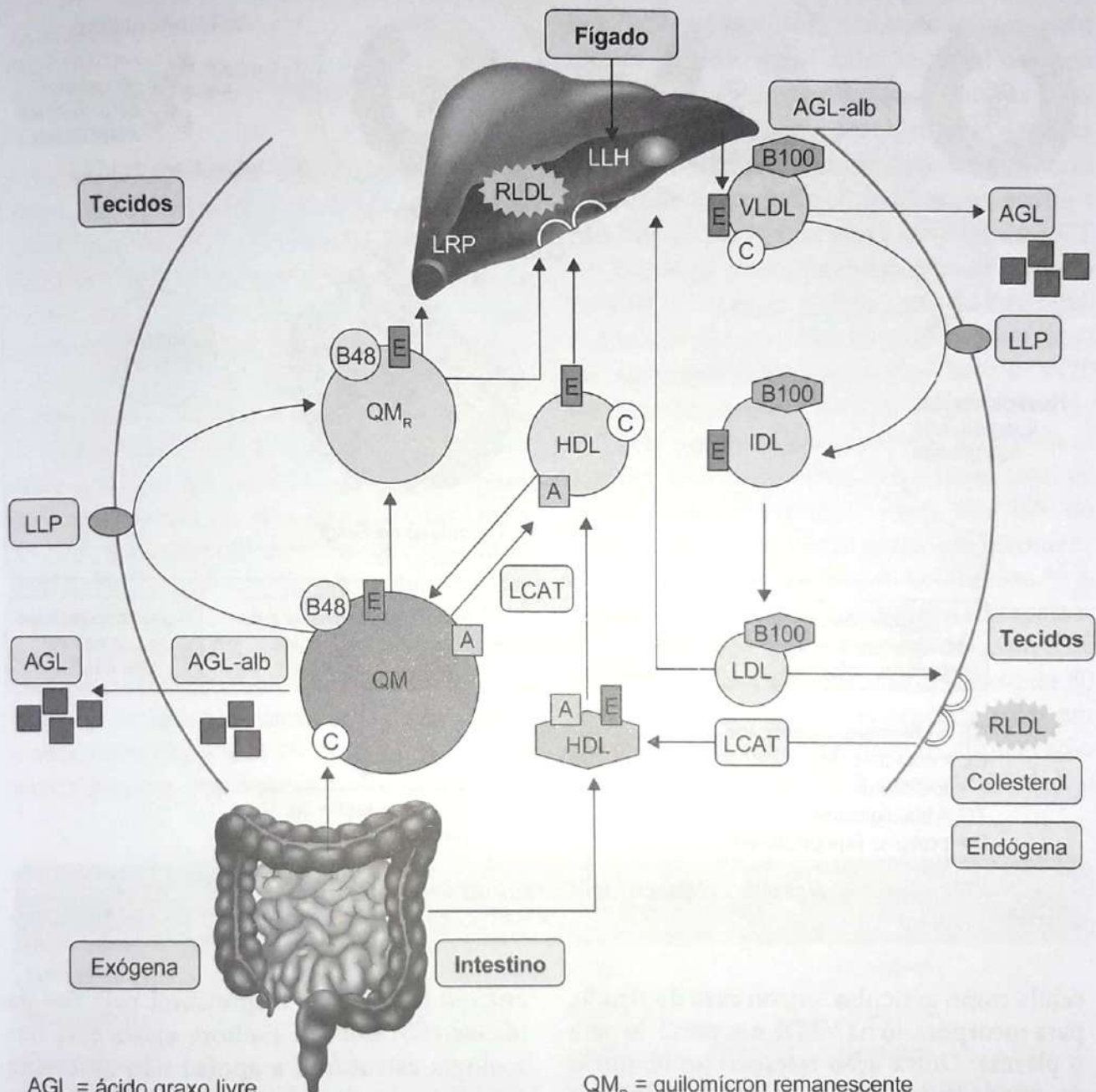
A Figura 5.9 esquematiza o metabolismo das LP plasmáticas no organismo.

## Metabolismo intracelular das lipoproteínas

Para o catabolismo dos remanescerentes de QM, VLDL e LDL, há a ligação dessas LP com receptores em regiões especializadas da membrana plasmática, as fossetas revestidas (Figura 5.10). Assim, segue-se a invaginação dessa região da membrana, formando uma vesícula endocítica contendo a LP. Por ação de uma bomba de prótons, o pH dentro da vesícula diminui, promovendo o desligamento receptor-LP e a recirculação desses receptores para a superfície celular. Em seguida, há a fusão de lisossomos com a vesícula contendo a LP e a degradação de seus componentes: apoLP a aminoácidos, colesterol esterificado a colesterol livre, TG a AG e, finalmente, a acetato.

O aumento do conteúdo de colesterol celular livre desencadeia três ações regulatórias. A primeira consiste no aumento da atividade da enzima ACAT (do inglês, *fatty acyl cholesterol acyltransferase*), esterificando o colesterol livre para ser armazenado na





AGL = ácido graxo livre  
 alb = albumina  
 HDL = lipoproteína de alta densidade  
 IDL = lipoproteína de densidade intermediária  
 LDL = lipoproteína de baixa densidade  
 LLH = lipoproteína lipase hepática  
 LLP = lipase lipoproteica periférica  
 RLDL = receptor de LDL  
 QM = quilomícron

QM<sub>R</sub> = quilomícron remanescente  
 VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa  
 LCAT = lecitina colesterol aciltransferase  
 LRP = proteína relacionada com o receptor de LDL  
 E = apolipoproteína E  
 A = apolipoproteína A  
 C = apolipoproteína C  
 apo B100 = apolipoproteína B100  
 apo B48 = apolipoproteína B48

Figura 5.9 Metabolismo das lipoproteínas plasmáticas no organismo humano (transporte exógeno, endógeno e reverso de colesterol).



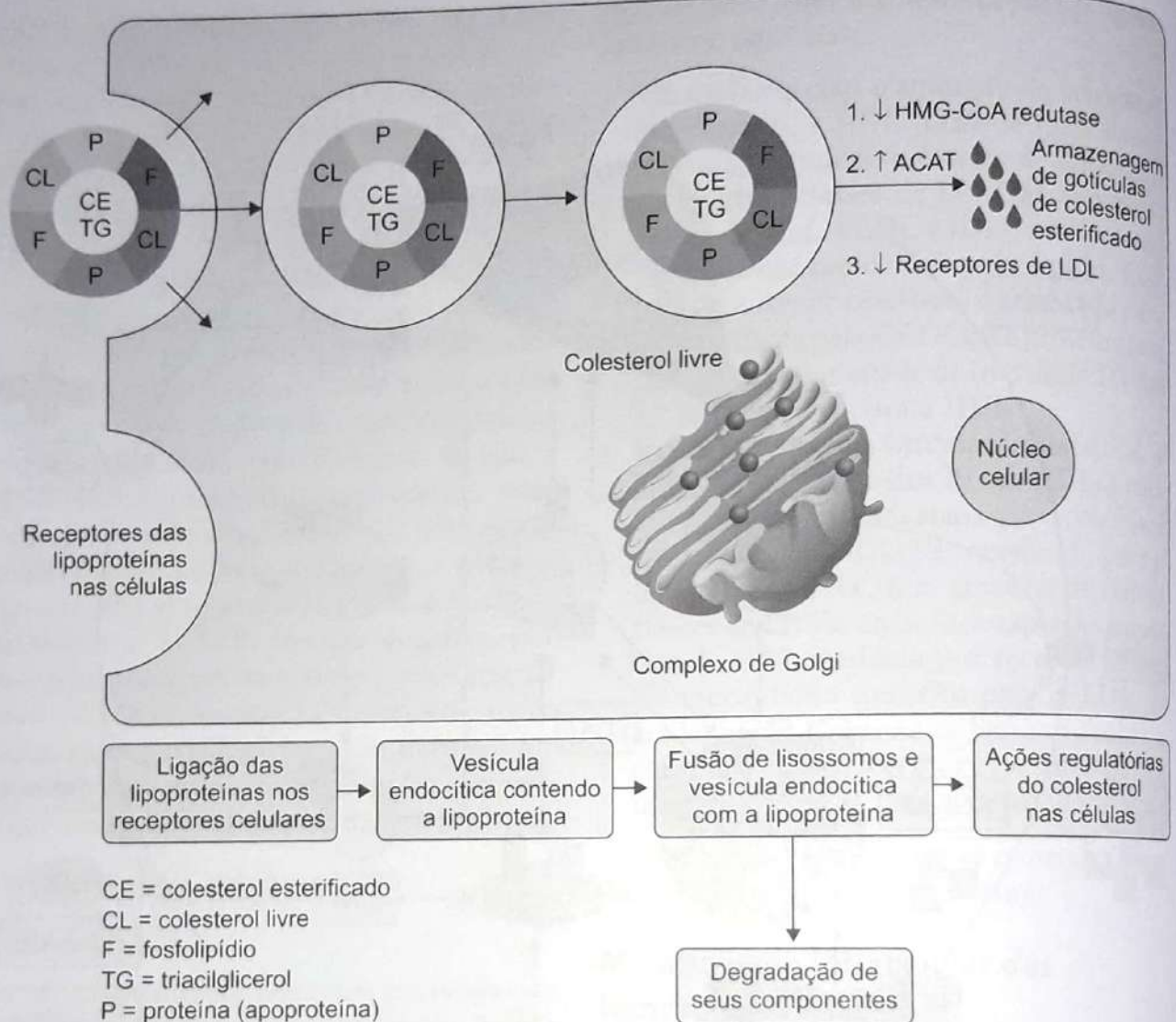


Figura 5.10 Metabolismo intracelular das lipoproteínas.

célula como gotículas, ou, no caso do fígado, para incorporá-lo na VLDL e exportá-lo para o plasma. Outra ação refere-se ao bloqueio da atividade de HMG-CoA redutase (hidroximetil coenzima A redutase), enzima-chave na biossíntese do colesterol. Ainda, o aumento do colesterol nas células bloqueia a captação de mais colesterol, uma vez que há a inibição dos receptores de LDL, pois o colesterol e seus metabólitos inibem a transcrição do gene que produz o receptor de LDL.

### Lipoproteína (a)

A lipoproteína (a) [LP(a)] é uma LP com estrutura básica semelhante à da LDL, na qual a apo(a) se apresenta ligada à apo B-100. Essa apo(a) apresenta semelhança estrutural com a molécula do plasminogênio, o precursor da

enzima plasmina e responsável pela lise da fibrina (fibrinólise). Embora exista essa homologia estrutural, a apo(a) não apresenta atividade de plasmina quando exposta aos ativadores de plasminogênio, interferindo no processo de fibrinólise normal por competição com o plasminogênio. Outro mecanismo atribuído à LP(a) e relacionado com a sua aterogenicidade é a via de remoção plasmática. Como a LP(a) tem características semelhantes à LDL e contém também apo B-100, sua remoção se dá pelo mesmo mecanismo via receptor B/E. No entanto, há uma menor afinidade dessa LP(a) pelo receptor em razão da ligação covalente entre a apo B-100 e a apo(a). Desse modo, a LP(a) permanece mais tempo no plasma e pode penetrar no espaço subendotelial, onde pode sofrer modificações



químicas que favorecem seu reconhecimento por receptores macrofágicos, contribuindo para a formação de “células espumosas” e subsequente ateroma.

### Classificação da concentração plasmática de lipoproteínas

A Tabela 5.1 apresenta uma classificação dos níveis das LP plasmáticas de acordo com a atualização de 2017 da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.<sup>3</sup> Essa atualização sugere que os valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico para adultos acima de 20 anos sejam apresentados de acordo com o estado metabólico que antecede a coleta da amostra de sangue para análise laboratorial, sem jejum e com jejum de 12 h. É importante ressaltar que essa atualização indica que valores plasmáticos de colesterol total  $\geq 310$  mg/100 mL (para adultos) ou  $\geq 230$  mg/100 mL (crianças e adolescentes) podem ser indicativos de hipercolesterolemia familiar – a mais comum entre as dislipidemias e seus portadores têm 20 vezes mais risco de morte precoce por doença cardiovascular.

## RECOMENDAÇÕES E FONTES ALIMENTARES

Em 1998, a FAO/OMS recomendou que pelo menos 15% do valor calórico total de uma dieta (%VCT) provenha das gorduras para adultos em geral – porcentagem que deve ser aumentada para ao menos 20% nas mulheres em idade reprodutiva.<sup>4</sup> Indivíduos ativos e não obesos poderiam obter até 35% do VCT em gorduras totais, sem ultrapassar o limite de 10% de energia proveniente de AG saturados. Indivíduos sedentários deveriam limitar sua ingestão de gorduras até 30% do VCT da dieta, também sem ultrapassar os 10% do VCT em gordura saturada. De acordo com as *Dietary Reference Intake*, o consumo total de gorduras deveria situar-se entre 20 e 35% do VCT – intervalos semelhantes aos recomendados pela American Heart Association.<sup>5,6</sup> A ingestão de colesterol não deveria ultrapassar 300 mg/dia. Lactentes alimentados com leite materno ou fórmulas infantis devem obter 50 a 60% de sua ingestão energética total em gorduras. Durante o período de alimentação complementar (até os 2 anos de idade), a

**Tabela 5.1** Valores referenciais para lipoproteínas plasmáticas para adultos (> 20 anos) e ambos os sexos.

Lipoproteína (mg/dℓ)	Com jejum (mg/100 mL)	Sem jejum (mg/100 mL)	Categoria referencial
Colesterol total*	< 190	< 190	Desejável
HDL colesterol	> 40	> 40	Desejável
Triacilgliceróis	> 150	< 175**	Desejável
<b>Categoria de risco</b>			
LDL colesterol	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
Não HDL colesterol	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

\* Colesterol total > 310 mg/dℓ: há probabilidade de hipercolesterolemia familiar.

\*\* Quando os níveis de triacilgliceróis estiverem acima de 440 mg/dℓ (sem jejum), deve ser solicitada outra avaliação laboratorial de triacilglicerol com jejum de 12 h.

Fonte: SBC (2017).<sup>3</sup>



dieta deve oferecer ao menos 30 a 40% do VCT em gorduras.<sup>4</sup>

Quanto ao consumo dos AG essenciais, a FAO/OMS recomendou ingestão de AG n-6 de 3 a 12% do VCT e uma ingestão de AG n-3 de 0,5 a 1% do VCT.<sup>4</sup> A razão entre a ingestão de AG n-6 e n-3 deveria situar-se entre 5:1 e 10:1. Em 2008, a OMS/FAO publicou um documento atualizando essas recomendações, estabelecendo ingestão de PUFA de 6 a 11% e consumo de AG saturados inferior a 10%, completando-se a diferença percentual para AG monoinsaturados até 30% do VCT.<sup>7</sup> Para a classe de AG n-6 e n-3, a recomendação foi alterada para 2,3 a 9% e 0,5 a 2% do VCT, respectivamente. O consumo de AG trans deve ser evitado, com limite máximo de ingestão até 1% das calorias totais da dieta.

No Brasil, dados de consumo alimentar de indivíduos da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009, em amostra representativa da população brasileira de 10 ou mais anos de idade, apontaram consumo médio diário de energia *per capita* de 1.866 kcal, 70% proveniente de alimentos *in natura* ou minimamente processados, 9% de alimentos processados e 21,5% de alimentos ultraprocessados, de acordo com a classificação NOVA de alimentos descrita no Capítulo 2. O perfil nutricional da fração do consumo relativo a alimentos ultraprocessados mostrou maior densidade energética, maior teor de gorduras em geral, gordura saturada, gordura trans e açúcar livre e menor teor de fibras, proteínas, sódio e potássio, em comparação à fração do consumo relativa a alimentos *in natura* ou minimamente processados. Alimentos ultraprocessados apresentaram, no geral, características desfavoráveis quando comparados aos processados. Maior participação de alimentos ultraprocessados na dieta determinou generalizada deterioração no perfil nutricional da alimentação.<sup>8</sup> Os indicadores do perfil nutricional da dieta dos brasileiros que menos consumiram alimentos ultraprocessados, com exceção do sódio, aproximam esse estrato da

população das recomendações internacionais para uma alimentação saudável.<sup>9</sup>

Os AG saturados são encontrados tanto em gorduras animais quanto vegetais. O azeite de palma é rico em ácido palmítico; a manteiga de cacau, em ácido esteárico; e os azeites tropicais, em ácido láurico. A gordura da manteiga é rica em vários AG, enquanto o sebo de vaca contém quantidades iguais de ácido palmítico e esteárico. Fontes alimentares com grande conteúdo de colesterol incluem fígado de frango e de boi, gema de ovo, camarão, manteiga e outros produtos lácteos integrais.

As gorduras e os azeites são fontes de AG monoinsaturados. Boas fontes de AG monoinsaturado incluem o óleo de canola e o azeite de oliva (sobretudo extravirgem). Os PUFA são encontrados em azeites/óleos vegetais. O AG n-6 é verificado no óleo de girassol, milho e soja, enquanto o AG n-3 é abundante no azeite de oliva extravirgem e nos óleos de linhaça e canola. Os óleos dos pescados marinhos apresentam um conteúdo alto de AG n-3 de cadeia longa (Figura 5.11).<sup>10</sup>

Os AG trans podem ser encontrados naturalmente em produtos derivados da carne e leite de animais ruminantes. Entretanto, as principais fontes de AG trans na alimentação são os óleos vegetais parcialmente hidrogenados, contribuindo com cerca de 80 a 90% de todos os isômeros trans provenientes da dieta. Constituem fontes importantes de AG trans na dieta gorduras vegetais hidrogenadas, margarinas sólidas ou cremosas, cremes vegetais, biscoitos e bolachas, sorvetes cremosos, pães, batatas fritas comerciais preparadas em *fast-food*, pastelarias, bolos, tortas, massas ou qualquer outro alimento que contenha gordura vegetal hidrogenada entre seus ingredientes. No Brasil, as Resoluções da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (Anvisa/MS) n. 359/03 e 360/03, de dezembro de 2003, obrigam a inclusão da quantidade de AG trans nos rótulos de alimentos embalados.



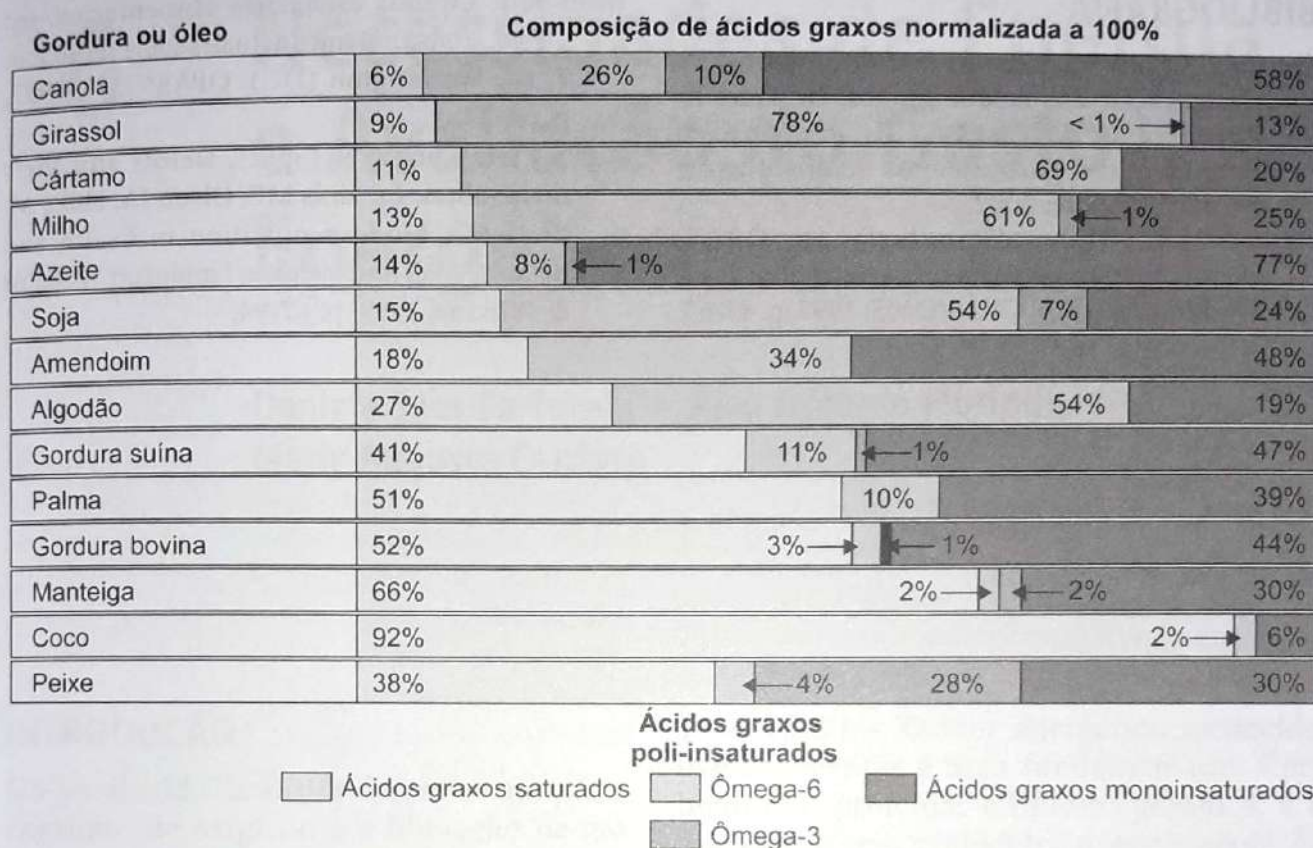


Figura 5.11 Composição aproximada de ácidos graxos em diferentes óleos e gorduras para consumo humano. Adaptada de Dziezak (1989).<sup>10</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martin CA, Almeida VV, Ruiz MR, Visentainer EL, Matshushita M, Souza NE, et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev Nutr.* 2006;19:761-70.
- Ito VM. Concentração de tocoferóis e fitoesteróis a partir do destilado desodorizado de óleos vegetais através do processo de destilação molecular [tese]. Campinas: Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas; 2007. Disponível em: <http://www.openthesis.org/documents/de-tocoferois-e-fitoesterois-partir-469380.html>.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109:7.
- FAO/OMS. Informe de una Reunión Consultiva Conjunta. Preparación y uso de directrices nutricionales basadas en los alimentos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1998. (Serie de Informes Técnicos n. 880.) p. 58-119.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fibre, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington (DC): National Academies Press; 2002.
- American Heart Association. AHA dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2000;102:2284-99.
- FAO/OMS. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. FAO Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008 (Food and Nutrition Paper No. 91). Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/017/i1953s/i1953s.pdf>.
- Louzada MLC, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Alimentos ultraprocessados e perfil nutricional da dieta no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2015;49:38.
- World Health Organization & Food and Agricultural Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Geneva: WHO; 2003.
- Dziezak JD. Fat, oils, and fat substitutes. *Food Technol.* 1989;43:66-74.



## BIBLIOGRAFIA

- Graziola F, Solis VS, Curi R. Estrutura química e classificação dos ácidos graxos. In: Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procópio J. Entendendo a gordura – os ácidos graxos. Barueri: Manole; 2002.
- Grundy SM. Grasa alimentaria. In: OPAS. Conocimientos actuales sobre nutrición. 7. ed. Washington (DC): OPAS/OMS; 1997. p. 49-63.
- Innis SM. Lípidos esenciales alimentarios. In: OPAS. Conocimientos actuales sobre nutrición. 7. ed. Washington (DC): OPAS/OMS; 1997. p. 64-72.
- Jones PJH, Kubow S. Lipids, sterols and their metabolites. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. Modern nutrition in health and disease. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 67-94.