

PAPEL DOS ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS ÔMEGA-3 NA REDUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TRIGLICERÍDEOS

Daiana Cristina Marques de Lima

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Paloma Kênia de Moraes Lossavaro Berenguel

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Bárbara Alves Carvalho

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Catarina Akiko Miyamoto

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – *Weill Medical College of Cornell University*; Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) abrangem as famílias de ácidos graxos ω -3 e ω -6. Estes possuem em sua estrutura molecular, uma dupla ligação entre $C\omega_3$ - $C\omega_4$ e entre $C\omega_6$ - $C\omega_7$, respectivamente. Existem dois principais PUFAs essenciais de importância nutricional humana, um ω -3 (ácido α -linolênico – ALA) e um ω -6 (ácido linoleico – AL). Os mesmos são precursores de outros PUFAs de importância fisiológica. O AL é o principal precursor do ácido graxo ω -6, araquidônico, e ALA é precursor dos ácidos graxos ω -3, eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA). Tem-se demonstrado que a relação de consumo ω -3: ω -6 de 4:1 ou mais mostra-se favorável para prevenção de doenças cardiovasculares, aterosclerose, inibição da vasoconstrição, agregação plaquetária, doenças inflamatórias crônicas, hiperinsulinemia e provavelmente, *diabetes mellitus* tipo 2, dentre outras patologias. Por outro lado, altas dosagens de ω -3 podem levar ao desenvolvimento de câncer.

PALAVRAS-CHAVE: ácidos graxos ômega 6; ácidos graxos insaturados; PUFA's; ácido eicosapentaenóico; ácido docosaexaenóico

INTRODUÇÃO

As gorduras e os óleos utilizados de modo universal como formas de armazenagem de energia nos organismos vivos derivam-se de ácidos graxos (ácidos carboxílicos de cadeia longa). Os mesmos estão presentes nas mais diversas formas de vida, com funções importantes na estrutura das membranas celulares e nos processos metabólicos (YOUDIM; MARTIN, 2000).

Os ácidos graxos fazem parte da estrutura da maioria dos lipídios. Normalmente suas cadeias de hidrocarboneto apresentam números pares de

átomos de carbono que variam de 4-36, podem ser totalmente saturadas (não contém duplas ligações) e não ramificadas ou insaturadas com uma ou mais duplas ligações (NELSON; COX, 2008). No entanto, as bactérias do rúmen sintetizam ácidos graxos ramificados e com número ímpar de átomos de carbono (NELSON; COX, 2008). Essas produzem também ácidos graxos voláteis (1-5 carbonos) solúveis, presentes em altas concentrações no rúmen e de grande importância no metabolismo energético (GONZÁLEZ, 2003).

Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs – *polyunsaturated fatty acids*) com uma dupla ligação entre o terceiro e o quarto carbono a partir da metila mais distante do grupo carboxílico tem importância especial na nutrição humana. O átomo de carbono desse grupo metila é denominado carbono ômega 1 ($C_{\omega-1}$). Existe então uma nomenclatura especial para essa família, em que a numeração dos átomos de carbono inicia-se no $C_{\omega-1}$. Os PUFAs com uma dupla ligação entre C_{ω_3} e C_{ω_4} são denominados ácidos graxos ômega-3 ($\omega-3$) e aqueles com a dupla ligação entre C_{ω_6} e C_{ω_7} , ácidos graxos ômega-6 ($\omega-6$), e assim por diante (NELSON; COX, 2008).

Os estudos do metabolismo dos ácidos graxos $\omega-3$ tiveram início na década de 1970. Observou-se que esquimós da Groenlândia não apresentavam doenças coronarianas, mesmo com dieta rica em gorduras de alto teor de colesterol e baixa ingestão de carboidratos. Os mesmos apresentavam baixos níveis séricos de (i) colesterol total, (ii) lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e (iii) triglicérides, e níveis mais altos de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Estes dados representaram um avanço na compreensão da correlação fisiologia:bioquímica do corpo humano devido ao consumo de ácidos graxos (BATISTA et al., 2008).

Os PUFAs $\omega-3$ são encontrados geralmente em peixes de água salgada de regiões frias e em sementes de plantas, e devem ser inclusos na alimentação humana uma vez que estes não são capazes de produzi-los. Dentre aqueles, incluem-se os ácidos eicosapentaenoico (EPA – 20 C) e docosaexaenoico (DHA – 22 C). EPA é importante por sua ação anti-inflamatória, uma vez que atua na produção de substâncias anti-inflamatórias, as prostaglandinas E3, por outro lado, DHA apresenta relação direta com o desenvolvimento do cérebro e do sistema visual (BATISTA et al., 2008).

O objetivo deste trabalho é demonstrar a influência dos PUFAs $\omega-3$ e $\omega-6$ na dieta para a manutenção das condições fisiológicas do organismo.

2 METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste trabalho é a pesquisa bibliográfica de livros e artigos científicos nacionais e internacionais. Os mesmos encontram-se indexados em plataformas de pesquisas, tais como *Scielo*, *Lilacs* e *Pubmed*.

3 ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS (PUFAs)

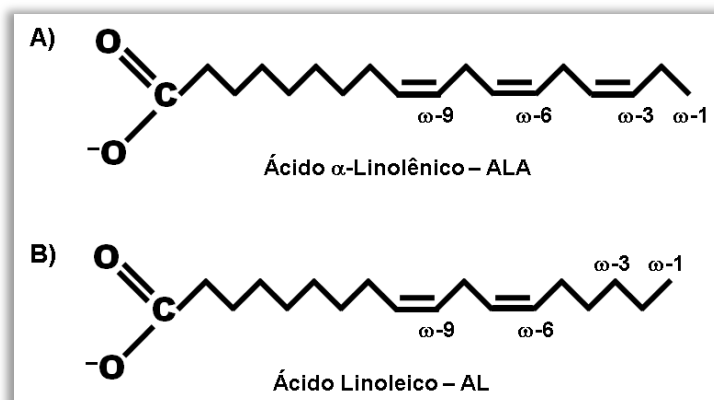
Os PUFAs abrangem as famílias de ácidos graxos ω -3 e ω -6, e podem ser encontrados em óleo de girassol, milho, soja, e peixe de água marinha, e também em oleaginosas como os diversos tipos de castanha. Ou seja, devem ser ingeridos para serem utilizados pelo organismo humano (BANG et al.,1971). Os mesmos têm sido objeto de estudo durante 20 anos, e resultou na publicação de mais de 25.000 artigos científicos. Estes demonstram evidências significativas da importância da ingestão dos PUFAs ω -3 para a saúde cardiovascular, ocular, cognitiva dentre outras (BANG et al.,1971).

Existem três principais PUFAs ω -3 e um ω -6 de importância nutricional humana. Dentre os primeiros incluem-se ácido α -linolênico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosaexaenoico (DHA). O ácido linoleico (AL) corresponde ao ω -6. ALA é de origem vegetal enquanto os demais são de procedência marinha (peixes de águas profundas) (SANDERS, 1999).

A estrutura molecular dos PUFAs apresenta insaturações separadas por apenas um carbono metilênico (Figura 1A) (NELSON; COX, 2008). Os ω -3 apresentam a primeira insaturação no terceiro carbono enumerado a partir do grupo metila terminal (Figura 1A), enquanto os ω -6, no sexto (Figura 1B) (NELSON; COX, 2008).

Os mamíferos não são capazes de sintetizar os ácidos α -linolênico [(ALA, 18 C, ω -3, ω -6, ω -9), Figura 1A] e linoleico [(AL, 18 átomos de carbono (18 C), ω -6, ω -9), Figura 1B], e os obtém da dieta alimentar (NELSON; COX, 2008). Os mesmos são necessários para divisão celular e síntese de hemoglobina, transmissão dos impulsos nervosos, manutenção das membranas celulares, além da transferência de O_2 atmosférico ao plasma sanguíneo (YEHUDA et al., 2002).

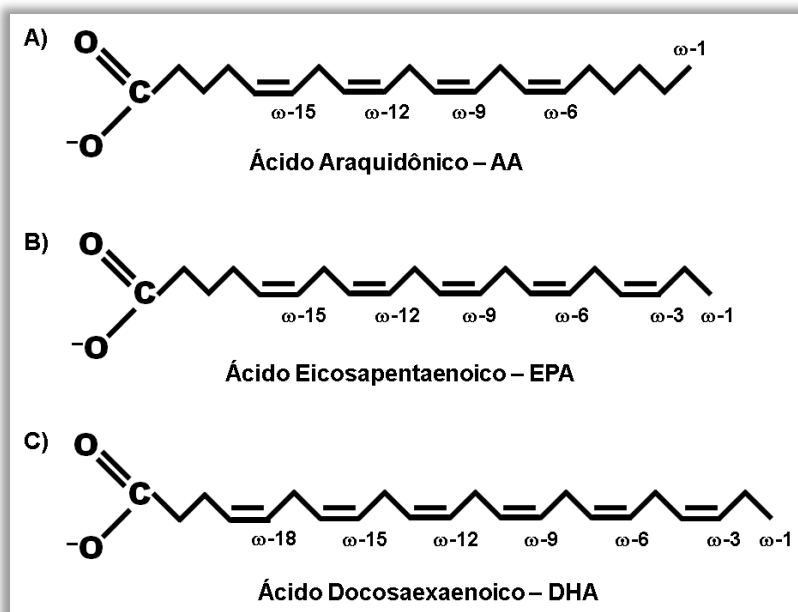
Figura 1. Representação esquemática de ácidos graxos ω -3 e ω -6.



A) Ácido graxo ω -3 – ácido α -linolênico (ALA) – 18 C, três duplas ligações ($C_{\omega 3}$ - $C_{\omega 4}$, $C_{\omega 6}$ - $C_{\omega 7}$ e $C_{\omega 9}$ - $C_{\omega 10}$). B) Ácido graxo ω -6 – ácido linoleico (AL) – 18 C, duas duplas ligações ($C_{\omega 6}$ - $C_{\omega 7}$ e $C_{\omega 9}$ - $C_{\omega 10}$).

Fonte: Próprio autor.

Figura 2. Representação esquemática de ácidos graxos ω -6 e ω -3 derivados de AL e ALA, respectivamente.



(A) Ácido araquidônico (AA) – 20 C, quatro duplas ligações ($C_{\omega 6}$ - $C_{\omega 7}$, $C_{\omega 9}$ - $C_{\omega 10}$, $C_{\omega 12}$ - $C_{\omega 13}$, e $C_{\omega 15}$ - $C_{\omega 16}$) (B) Ácido eicosapentaenoico (EPA) – 20 C, cinco duplas ligações ($C_{\omega 3}$ - $C_{\omega 4}$, $C_{\omega 6}$ - $C_{\omega 7}$, $C_{\omega 9}$ - $C_{\omega 10}$, $C_{\omega 12}$ - $C_{\omega 13}$ e $C_{\omega 15}$ - $C_{\omega 16}$). (C) Ácido docosaexaenoico (DHA) – 22 C, seis duplas ligações ($C_{\omega 3}$ - $C_{\omega 4}$, $C_{\omega 6}$ - $C_{\omega 7}$, $C_{\omega 9}$ - $C_{\omega 10}$, $C_{\omega 12}$ - $C_{\omega 13}$, $C_{\omega 15}$ - $C_{\omega 16}$ e $C_{\omega 18}$ - $C_{\omega 19}$).

Fonte: Próprio autor.

O AL é o principal precursor do ácido graxo ω -6, araquidônico [(AA, 20 C, 4 duplas ligações – ω_6 - ω_7 , ω_9 - ω_{10} , ω_{12} - ω_{13} e ω_{15} - ω_{16}), Figura 2A]. Por outro lado, o

ALA é precursor dos ácidos graxos ω -3, eicosapentaenoico [(EPA, 20 C, 5 duplas ligações – ω ₃- ω ₄, ω ₆- ω ₇, ω ₉- ω ₁₀, ω ₁₂- ω ₁₃ e ω ₁₅- ω ₁₆), Figura 2B] e docosaexaenoico [(DHA, 22 C, 6 duplas ligações - ω ₃- ω ₄, ω ₆- ω ₇, ω ₉- ω ₁₀, ω ₁₂- ω ₁₃, ω ₁₅- ω ₁₆ e ω ₁₈- ω ₁₉), Figura 2C] (NELSON; COX, 2008).

4 FONTES DOS PUFAs

Os vegetais terrestres e marinhos podem sintetizar ácidos graxos a partir de precursores mais simples, por outro lado os peixes e outros animais podem alongar e dessaturar estes ácidos graxos transformando-os em PUFAs (SIMOPOULOS, 1991). Em contrapartida, os mamíferos apesar de possuírem a capacidade para alongar e dessaturar os ácidos graxos para transformá-los posteriormente em PUFAs de cadeia longa, só o fazem a partir de precursores (AL e ALA) que devem estar presentes na constituição de sua dieta nutricional (BRENNER, 1987).

A fonte primária para a síntese dos ácidos graxos é o acetato proveniente do rúmen, sendo que o tecido adiposo e a glândula mamária (tecido alveolar) constituem os principais sítios para a sua síntese (GONZÁLEZ, 2003). A síntese da gordura do leite da vaca é um processo muito dinâmico e envolve um grande número de variáveis, responsáveis por marcantes oscilações quantitativas. Entre as variáveis citam-se fatores associados ao ambiente (características nutricionais, sazonalidade e práticas de manejo), fatores intrínsecos ao animal (genética, estado sanitário, balanço energético e período de lactação) e fatores metabólico-nutricional (BARROS, 2001).

As maiores fontes de PUFAs ω -3 são os peixes de águas frias e profundas, ovos enriquecidos e leite fortificado (MARTINEZ, 2003). Por ter um alto poder de oxidação, o consumo desses ácidos graxos deve ser associado à ingestão de antioxidantes, tais como selênio e as vitaminas C (sucos cítricos) e E (brócolis, azeite extra virgem, oleaginosas, castanha e nozes). Deste modo, estes alimentos formam um *pool* de antioxidantes e preservam a integridade da estrutura química do ω -3 (MARTINEZ, 2003).

5 PAPEIS FISIOLÓGICOS DOS PUFAs

Os AG ω -6 (AL e AA) e ω -3 (ALA, EPA, e DHA) fazem parte da dieta humana desde os tempos primórdios. O consumo equilibrado de ambos é essencial para saúde, fato que acontecia anteriormente à revolução agrícola, há cerca de 10.000 anos (INNIS, 2003). A agricultura moderna e a revolução industrial levaram a mudanças na produção de plantas e animais, o que provocou alterações na composição dos alimentos das sociedades ocidentais, e desequilíbrio no consumo desses ácidos graxos (GUSCHINA, HARWOOD, 2006).

A relação de consumo ω -3: ω -6 de 4:1 ou mais mostra-se favorável para prevenção de doenças cardiovasculares, aterosclerose, inibição da vasoconstrição, agregação plaquetária, doenças inflamatórias crônicas, hiperinsulinemia e provavelmente, *diabetes mellitus* tipo 2, dentre outras patologias (HORNSTRA, 2000). Além disso, essa proporção sugere (i) favorecer o crescimento fetal e desenvolvimento neural, (ii) ter ação sobre a prevenção do câncer, e (iii) participar nas funções imunomoduladoras (HORNSTRA, 2000). A diminuição da relação acima citada leva ao aceleração do processo de envelhecimento e ao aumento da probabilidade do desenvolvimento de várias doenças degenerativas e cardiovasculares (HORNSTRA, 2000).

Muitos estudos sugerem que os ω -3 EPA e DHA diminuem ou inibem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares devido à diminuição da coagulação sanguínea e arritmia ventricular, e não pela redução das concentrações de triglicerídeos séricos (VOSS et al., 1991).

6 PAPEL DOS PUFAs NA REDUÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE TRIGLICERÍDEOS

Os níveis elevados de TG em jejum e no período pós-prandial representam fatores de risco para doenças cardiovasculares. Sabe-se que EPA e DHA reduzem o nível plasmático de triglicerídeos (TG) nestes períodos (TORREJON; JUNG; DECKELBAUM, 2008), embora o(s) mecanismo(s) de ação não seja bem entendido ou conhecido (BAYS et al., 2008).

Os ácidos graxos EPA e DHA podem reduzir a concentração sérica de triglicerídeos quando administrados em doses elevadas (3 g.dia^{-1}) (THOMPSON et al, 2011). Por outro lado, estudos sobre prevenção secundária de distúrbios cardíacos demonstram que a administração de doses menores de ω -3 (aproximadamente 1 g.dia^{-1}) reduz a mortalidade entre 20-30%, sem alteração dos níveis plasmáticos de triglicerídeos (THOMPSON et al., 2011).

A suplementação de ω -3 em homens hipertrigliceridêmicos leva à redução do nível de TG por mais de 25%, nos estados de jejum e pós-prandial. A mesma reduz também a concentração de moléculas pequenas e densas de LDL, partículas totais de LDL e partículas remanescentes de quilomícrons (ADKINS; KELLEY, 2010). Porém, a suplementação intensa dos referidos ácidos graxos também pode aumentar os níveis séricos de colesterol LDL (BASU, 2010).

Um possível mecanismo de ação dos ω -3 em reduzir a concentração sérica de triglicerídeos é pela inibição da síntese e secreção hepática de VLDL (ADKINS; KELLEY, 2010). Além disso, os mesmos reduzem o nível da apolipoproteína CIII (Apo CIII), sendo que esta inibe a atividade da lipase (LPL), que controla o *clearance* de TG em circulação. Portanto, a redução da concentração de Apo CIII significa aumento da atividade de LPL e um aumento do *clearance* de TG no plasma (ADKINS; KELLEY, 2010) pela diminuição da atividade da diacilglicerolaciltransferase, enzima implicada na síntese hepática de TG (LOTTENBERG, 2009).

Os AG ω -3 EPA e DHA estão também associados com a redução do conteúdo de ácido araquidônico (AA) na membrana fosfolipídica das células. Isto faz com que haja redução da quantidade de substrato disponível para síntese de eicosanóides, o que resulta na redução da produção de prostaglandinas E2, tromboxanos B2, leucotrienos B4, e leucotrienos E4, potentes agentes pró-inflamatórios (BASU, 2010). EPA pode agir também como substrato das enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase, para produzir uma família de prostaglandinas e tromboxanos ímpares, com menor atividade biológica, e reduzir a inflamação. Esta ação anti-inflamatória do ω -3 não só previne desenvolvimento de placas de ateroma, mas também pode contribuir para a estabilização das placas aterogênicas (TORREJON; JUNG; DECKELBAUM, 2008).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos benéficos dos ácidos graxos poli-insaturados para a saúde humana são evidentes. Embora o organismo humano seja capaz de produzir ácidos graxos de cadeia muito longa a partir de AL e ALA, a síntese dos mesmos é afetada por diversos fatores. Deste modo, a ingestão desses últimos pode ser essencial para a manutenção de uma condição saudável, uma vez que esses auxiliam na diminuição dos níveis séricos de triglicérides e colesterol. Os mesmos são eficazes no controle da pressão arterial e problemas cardíacos, além de várias outras patologias.

Por outro lado, há estudos que mostram a correlação entre altas doses de ácidos graxos ω -3 e vários tipos de câncer. Portanto, o uso dos mesmos deve ser realizado com muito critério.

REFERÊNCIAS

BADOLATO ESG, Carvalho JB, Tavares M. Determinação do ácido eicosapentaenoico (EPA) em óleo de sardinha brasileira e em suplementos alimentares à base de óleo de sardinha. Rev Isn't Adolfo Lutz. 1991; 51(1-2):75-81.

BANG, H.O.; DYERBERG, J.; NIELSEN, A.B. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic west-coast eskimos. Lancet, v.5, p.1143-5,1971.

BASU S. Fatty acid oxidation and isoprostanes: oxidative strain and oxidative stress. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2010;82(4-6):219-25.

BORNIS PA, Chung M, Tatsioni A, Sun Y, Kupelnick B, Lichtenstien A Et al. Effects of omega-3 fatty acids on organ transplantation. Agency Healthcare Res Qual. 2005;5: E012-2.

BRENNER RR, Pelufo RO. Effect of saturated and unsaturated fatty acids on the desaturation *in vitro* of palmitic, stearic, oleic, linoleic and linoleic acids. J Biol Chem. 1966; 241 (22):5213-9.

BRENNER RR. Hormonal modulation of delta 6 and delta 5 dessaturases: case of diabetes. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003; 68 (2):151-62.

D'ANDREA S, Guillou H, Jan S, Catheline D, Thibault JN. The same rat delta 6 desaturase not only acts on 18 but also on 24-carbon fatty acids in very-long-chain polyunsaturated fatty acids biosynthesis. *Biochem J.* 2002; 364 (1) :49-55.

David L. Nelson e Michael M. Cox. *Princípios de Bioquímica de Lehninger* (5ª edição).

EMKEN EA, Adlof RO, Gulley RM. Dietary linoleic acid influences desaturation and acylation of deuterium-labeled linoleic and linolenic acids in young adult males. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1213(3):277-88.

GUSCHINA IA, Harwood JL. Lipids and lipid metabolism in eukaryotic algae. *Progr Lipid Res.* 2006; 45(2):160-86.

HORNSTRA G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(5 Suppl):1262S-9.

INNIS SH. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr.* 2003.

MADSEN L, Rustan AC, Vaagenes H, Berge K, Dyroy E, Berge RK. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid affect mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in relation to substrate preference. *Lipids.* 1999 ;34(9):951-63.

MARTINEZ T.L.R.; SALGADO F.W. *Dislipidemias e risco cardiovascular*, São Paulo, p.4-32, 2003.

NAKAMURA MT, Nara TY. Structure, function and dietary regulation of delta-6, delta-5 and delta-9 desaturases. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24 (4) :345-76. Structure, function and dietary regulation of delta-6, delta-5 and delta-9 desaturases. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24 (4):345-76.

NELSON, D. L., COX, M. M. *Lehninger: Princípios de Bioquímica*, 5ª ed., São Paulo: Sarvier, 2008.

QIU X, Hong HP, Mackenzie SL. Identification of a D4 fatty acid desaturase from *Thraustochytrium* sp. involved in biosynthesis of docosahexaenoic acid by heterologous expression in *Saccharomyces cerevisiae* and *Brassica juncea*. *J Biol Chem.* 2001; 276 (34) :38115-20.

QIU X. Biosynthesis of docosahexaenoic acid (DHA, 22:6 - 4,7,10,13,16,19): two distinct pathways. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003; 68 (2) :181-6.

SALEM N JR. *Introduction to polyunsaturated fatty acids. Backgrounder.* 1999.

SANDERS TAB. Essential fatty acid requirements of vegetarians in pregnancy, lactation and infancy. Am J Clin Nutr. 1999.

THOMPSON AK, Minihane AM, Williams CM. Trans fatty acids and weight gain. Int J Obes (Lond). 2011;35(3):315-24

TIEMEIER, H., van TUIJL, H.R., Hofman, A., Kiliaan, A.J. Breteler, M.B.B. (2003) American Journal of Clinical Nutrition **78 (1)**40 – 46

VOSS A, Reinhart M, Sankarappa S, Sprecher H. The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. J Biol Chem. 1991; 266 (30) :19995-20000.

WILLIARD DE, Nwankwo JO, Kaduce TL, Harmon SD. Identification of a fatty acid delta 6-desaturase deficiency in human skin fibroblasts. J Lipid Res. 2001; 42 (4):501-8.

YEHUDA S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. Neurobiol Aging. 2002; 23(5):843-53.

YOU DIM KA, Martin A. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. Int J Dev Neurosci. 2000; 18(4/5).

ZURIER, B. (1991). *Essential Fatty Acids and Inflammation*. Ann. Rheum. Dis., 50(11), 745-746.