

Ácidos graxos: uma revisão

Fatty acids: a review

ABSTRACT

MOREIRA, N.X.; CURI, R.; MANCINI FILHO, J. Fatty acids: a review. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v.24, p.105-123, dez., 2002

Dietary lipids are a source of essential fatty acids to the human organism, where linoleic and α -linolenic acids are good examples. Fatty acids are important to energy balance, membrane biosynthesis, eicosanoids production and others specialized functions. In the tissues, fatty acids can be oxidized to acetyl CoA (β -oxidation) or esterified to acylglycerol, which, similar to triacylglycerols, are the caloric source to the organism. Most of the functional properties of membranes are influenced by fatty acids present in the phospholipids. Saturated fatty acids decrease the membranes' fluidity, whereas poliunsaturated fatty acids increase it. The aim of this work was to report the usual aspects involved with different dietary fatty acids.

Keywords: *cis* and *trans* fatty acids, eicosanoids, lipids

NARA XAVIER MOREIRA¹, RUI CURI², JORGE MANCINI-FILHO¹

¹Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo,

²Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Jorge Mancini-Filho
Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Universidade de São Paulo.

Av. Professor Lineu Prestes, 580, Bloco 14.
05508-900, São Paulo, SP, Brasil.

Fax: (11) 3815.44.10
e-mail: jmancini@usp.br

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP, PRONEX e CNPq pelo apoio financeiro e à CAPES pela bolsa de estudo concedida.

RESUMEN

Los lípidos de la dieta son fuente de ácidos grasos esenciales para el organismo humano, donde se encuentran los ácidos linoleico y α -linolénico. Los ácidos grasos son importantes para el balance de energía, la biosíntesis de membranas, la producción de eicosanoides y otras funciones específicas. En los tejidos, los ácidos grasos pueden ser oxidados a acetil-CoA (b-oxidación) o esterificados e acilglicerol que es la forma más eficiente de reserva calórica del organismo. Muchas de las propiedades funcionales de las membranas están influenciadas por los ácidos grasos que componen los fosfolípidos. Los ácidos grasos saturados disminuyen la fluidez de las membranas, mientras los ácidos grasos poliinsaturados la aumentan. El presente trabajo tiene por objetivo relatar los aspectos generales relacionados con los ácidos grasos de la dieta.

Palabras clave: ácidos grasos *cis* y *trans*, eicosanoides, lípidos

RESUMO

Os lipídios da dieta são fonte de ácidos graxos essenciais para o organismo humano, onde se encontram os ácidos linoléico e α -linolênico. Os ácidos graxos são importantes para o balanço energético, biossíntese de membranas, produção de eicosanóides e outras funções especializadas. Nos tecidos, os ácidos graxos podem ser oxidados a acetil-CoA (β -oxidação) ou esterificados a acilglicerol, onde como triacilglicerol constituem a forma mais eficiente de reserva calórica do organismo. Muitas das propriedades funcionais das membranas são influenciadas por ácidos graxos que compõem os fosfolípidos. Os ácidos graxos saturados diminuem a fluidez das membranas, enquanto os ácidos graxos poliinsaturados promovem maior fluidez. O presente trabalho tem como objetivo relatar os aspectos gerais que envolvem os diferentes ácidos graxos da dieta.

Palavras-chave: ácidos graxos *cis* e *trans*, eicosanóides, lipídios

INTRODUÇÃO

O tipo de gordura que compõe a dieta desempenha um papel importante no desenvolvimento de muitas doenças, como as doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus* insulino não-dependente e alguns tipos de câncer. Tem sido demonstrado que uma elevação dos níveis de lipídios sanguíneos devido a um excesso de gordura consumida na dieta, pode levar a deposição de tecido adiposo, além da quantidade normal, e como conseqüência pode contribuir para o desenvolvimento de muitas doenças. Contudo, existem evidências que não simplesmente a quantidade de gordura consumida, mas também o tipo de gordura (saturada, monoinsaturada e/ou polinsaturada), e particularmente ácidos graxos específicos, são fatores importantes tanto na saúde como na carcinogênese humana (YAQOOB *et al*, 1995; WINTERBOURN *et al*, 1985).

ÁCIDOS GRAXOS

Os lipídios da dieta originam-se de fontes animal, vegetal e marinha. Estruturalmente a maioria dos lipídios da dieta contém três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e é conhecida como triacilgliceróis (BELL *et al*, 1997).

Dependendo do tamanho da cadeia carbônica, do número e da posição das duplas ligações e linearidade (estereoespecificidade, *cis* e *trans*), os lipídios têm diferentes propriedades físicas e químicas. Os ácidos graxos apresentam diferentes tamanhos de cadeia de 3 a 24 átomos de carbono. Os ácidos graxos podem ser saturados ou insaturados. Os ácidos graxos insaturados, por possuírem duplas ligações, são considerados quimicamente mais instáveis. Quando possuem apenas uma dupla ligação são denominados monoinsaturados; com duas ou mais duplas ligações, são chamados de polinsaturados (BELL *et al*, 1997).

NOMENCLATURA DOS ÁCIDOS GRAXOS

A nomenclatura química convencional é a sistemática, a qual inicia a numeração dos átomos de carbonos pelo grupo carboxila terminal. Os átomos de carbono de número 2 e 3 adjacentes ao grupo carboxila, são denominados de carbonos α e β , respectivamente, enquanto que o último carbono é o ω - ou n -carbono. A posição da dupla ligação é indicada pelo símbolo Δ , seguido por um número, por exemplo: Δ^9 se refere à dupla ligação entre os carbonos 9 e 10 numerados a partir do grupo carboxila. Contudo, uma prática aceita é descrever a estrutura química das moléculas dos ácidos graxos iniciando pela numeração dos carbonos no grupo metil (ω - ou n -) (ROSE e CONNOLLY, 1999).

O ácido oléico tem uma dupla ligação localizada entre os carbonos 9 e 10 do grupo metil final, e é designado como ácido graxo monoinsaturado ω^9 (ou $n-9$). Este ácido graxo pode ser sintetizado por todos os mamíferos, incluindo humanos. Os ácidos graxos polinsaturados ω^3 ($n-3$) e ω^6 ($n-6$) não podem ser sintetizados pelos mamíferos,

por não possuírem a enzima $\Delta 9$ -dessaturase; portanto, eles devem ser obtidos da dieta (ROSE e CONNOLLY, 1999; TEITELBAUM e WALKER, 2001). Os ácidos graxos linoléico ($\omega 6$) e α -linolênico ($\omega 3$) são essenciais para funções celulares normais, e atuam como precursores para a síntese de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa como os ácidos araquidônico (AA), eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), que fazem parte de numerosas funções celulares como a integridade e fluidez das membranas, atividade das enzimas de membrana, interações lipídio-proteína e síntese de eicosanóides como as prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos (Figura 1) (YOU DIM *et al*, 2000).

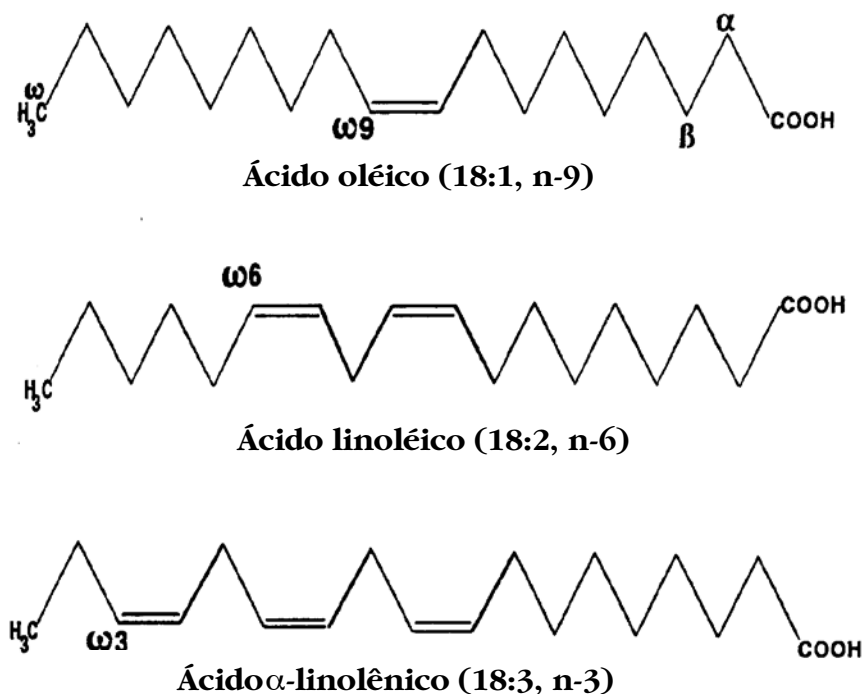


FIGURA 1 Estrutura do ácido oléico ($\omega 9$), ácido linoléico ($\omega 6$) e do ácido α -linolênico ($\omega 3$) (ROSE e CONNOLLY, 1999).

DIGESTÃO, ABSORÇÃO E METABOLISMO DAS GORDURAS DA DIETA

Após hidrólise na cavidade oral e no estômago, os lipídios da dieta são emulsificados no duodeno com a ajuda dos ácidos biliares. Os lipídios e os sais biliares interagem para formar as micelas. As micelas são formadas por triacilgliceróis, ésteres de colesterol e fosfolipídeos, que são digeridos com ajuda da lipase e colipase, subseqüentemente, os lipídios digeridos entram passivamente nos enterócitos. Os ácidos graxos de cadeia curta são transportados no sangue ligados à albumina. A absorção dos ácidos graxos polinsaturados para dentro dos enterócitos é facilitada por uma “proteína ligante de ácidos graxos” (FABP). A FABP é uma pequena proteína que tem grande afinidade por

ácidos graxos de cadeia longa. Após absorção, os ácidos graxos de cadeia longa são esterificados novamente a triacilglicerol por aciltransferases, e são liberados na circulação linfática como quilomícrons (WOUTERSEN *et al*, 1999).

Todos os mamíferos podem sintetizar ácidos graxos *de novo* a partir da acetil coenzima A. O produto final da enzima sintetase de ácidos graxo é o ácido palmítico (16:0), que pode ser alongado para ácido esteárico (18:0). Este ácido graxo com 18 átomos de carbono é muito importante para a síntese de ácidos graxos insaturados. A introdução de uma dupla ligação entre os átomos de carbonos 9 e 10 é catalisada pela enzima Δ -9 dessaturase. Esta enzima está presente em plantas e animais, e converte o ácido esteárico para o ácido oléico (Figura 2) (CALDER, 1998; TEITELBAUM e WALKER, 2001). Portanto, o ácido oléico (18:1) não é um ácido essencial, conseqüentemente, pode competir com os ácidos linoléico e α -linolênico e seus produtos intermediários, para as reações mediadas por dessaturases e alongases (WOUTERSEN *et al*, 1999). Nas plantas, a enzima Δ -12 dessaturase converte o ácido oléico em ácido linoléico e a Δ -15 dessaturase converte o ácido linoléico em ácido α -linolênico (CALDER, 1998; TEITELBAUM e WALKER, 2001).

Nas células animais os ácidos linoléico e α -linolênico sofrem dessaturação e alongação das cadeias, nos quais eles competem pelas enzimas alongases e Δ 6-, Δ 5- e Δ 4-dessaturases. O ácido linoléico é dessaturado e alongado ao ácido dihomo- γ -linolênico (20:3) e subseqüentemente, dessaturado ao ácido araquidônico (20:4). O ácido α -linolênico é dessaturado e alongado para o ácido eicosapentaenóico (20:5) e

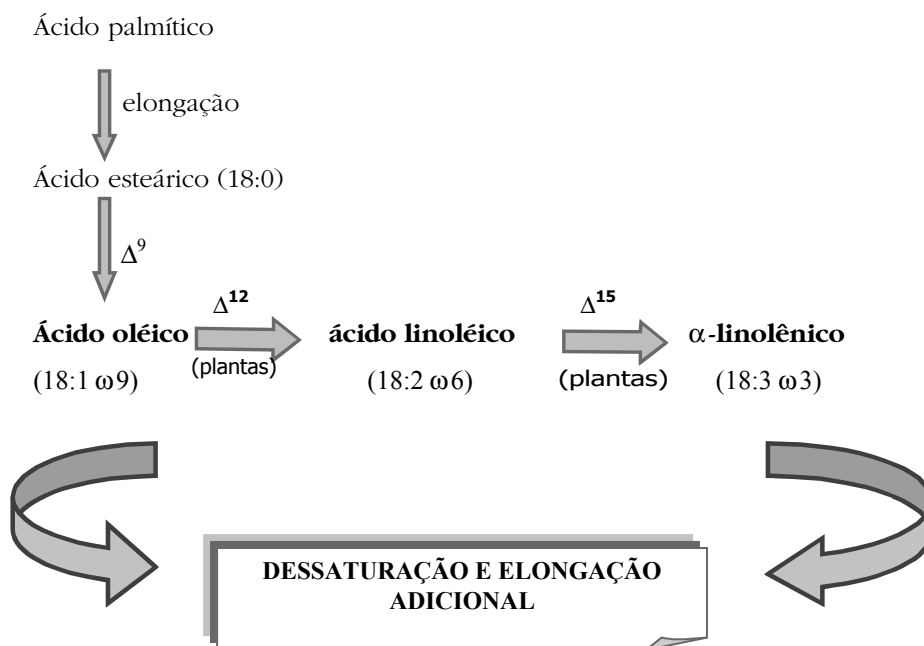


FIGURA 2 Biossíntese dos ácidos graxos (CALDER, 1998).

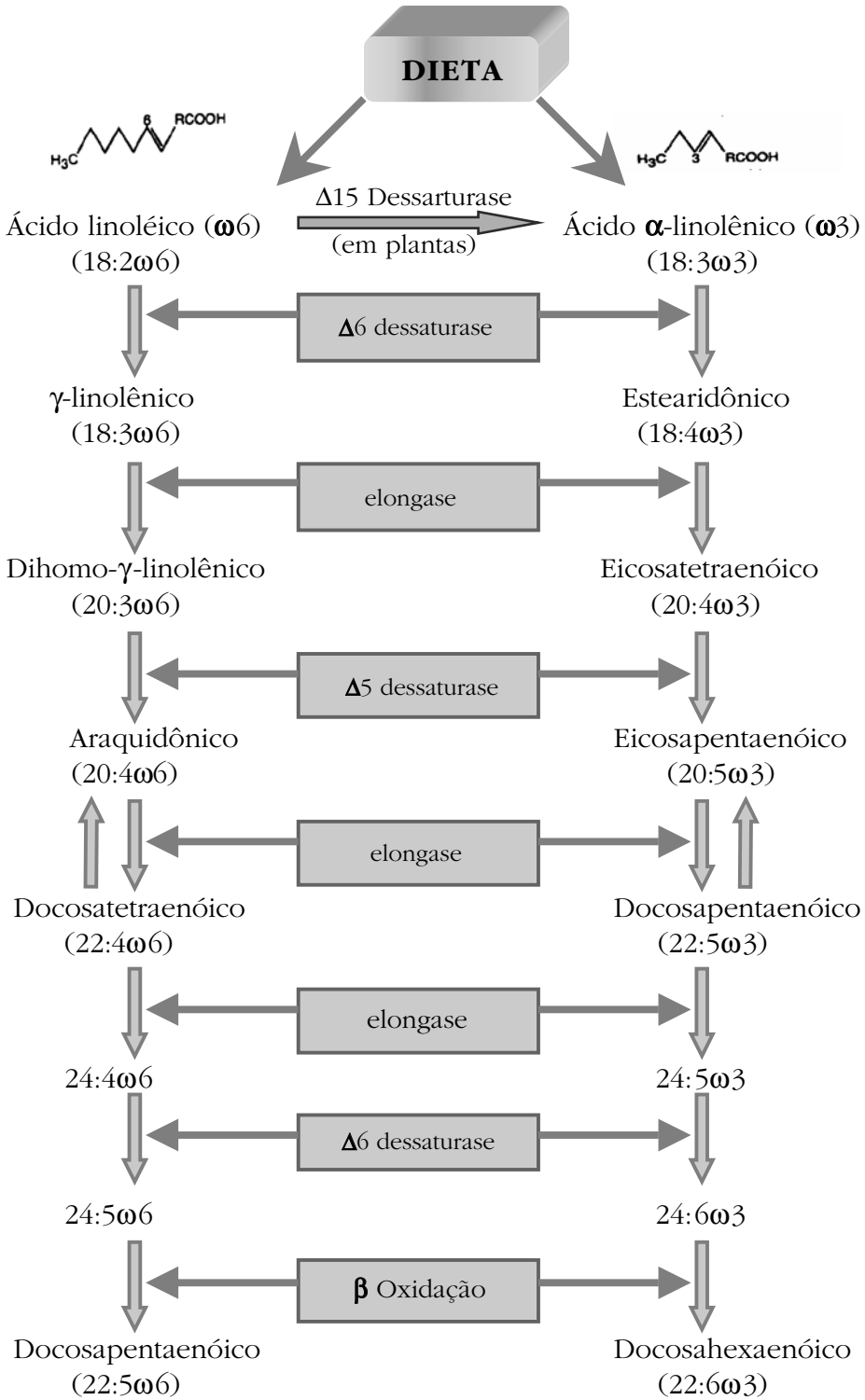


FIGURA 3 Vias da biossíntese dos ácidos graxos polinsaturados (CALDER, 1998; YODIM *et al*, 2000; TEITELBAUM e WALKER, 2001).

docosahexaenóico (22:6). Os processos enzimáticos de dessaturação e alongação dos ácidos graxos são localizados principalmente na fração microsomal do fígado. A dessaturação dos ácidos graxos ω_3 é um pouco mais efetiva que a dos ácidos graxos ω_6 , onde a enzima $\Delta 6$ -dessaturase atua preferencialmente nos ácidos graxos ω_3 (WOUTERSEN *et al*, 1999; TEITELBAUM e WALKER, 2001). O ácido linoléico é encontrado abundantemente nas sementes da maioria das plantas e é o ácido graxo polinsaturado predominante na dieta ocidental. Muitas plantas marinhas (especialmente algas unicelulares) e alguns óleos de peixes marinhos são ricos em EPA e DHA, que são os produtos de alongação e dessaturação do ácido α -linolênico (Figura 3) (TEITELBAUM e WALKER, 2001).

BIOSSÍNTESE DOS EICOSANÓIDES

Uma vez ingeridos, os ácidos linoléico e α -linolênico podem ser dessaturados e alongados ao AA (20:4 ω_6), EPA (22:5 ω_3) e DHA (22:6 ω_3), respectivamente. O AA e o EPA presentes nas membranas celulares podem ser metabolizados via lipoxigenases e ciclooxigenases para formar os eicosanóides (MANTZIORIS *et al*, 1995).

Os eicosanóides são uma família de compostos com 20 átomos de carbono, apresentando oxigênio na estrutura e são derivados dos ácidos dihomo- γ -linolênico, araquidônico e eicosapentaenóico. Os eicosanóides incluem prostaglandinas (PGs) e tromboxanos (TXs), os quais são denominados de prostanóides, bem como os leucotrienos (LTs), lipoxinas (LXs), ácidos hidroperoxieicosatetraenóico (HPETEs), e ácidos hidroxieicosatetraenóico (HETEs). O principal precursor destes compostos é o AA. Os eicosanóides produzidos a partir do AA têm funções biológicas mais potentes que aqueles dos ácidos dihomo- γ -linolênico ou do EPA (MANTZIORIS *et al*, 1995; ROSE e CONNOLLY, 1999; LONG e ORLANDO, 2000; TEITELBAUM e WALKER, 2001).

A síntese das PGs inicia-se com a hidrólise do AA e de outros ácidos graxos polinsaturados com 20 átomos de carbono na posição sn-2 dos fosfolipídeos (YOUUDIM *et al*, 2000). O ácido graxo polinsaturado precursor é liberado das membranas fosfolipídicas, pela ação da enzima fosfolipase A2 na fosfatidilcolina ou pelas ações da fosfolipase C (PC) e da lipase diacilglicerol (DAG) no fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP2). A síntese dos eicosanóides inicia-se com a via da ciclooxigenase, que converte o AA em endoperóxidos cíclicos, uma molécula precursora na síntese das prostacilinas (PGI_2), um potente vasodilatador, e TXA_2 , um potente vasoconstritor, e outras prostaglandinas (PGE_{2a} , PGF_2 e PGD_2), ou pela via da 5-, 12-, ou 15-lipooxigenase que fornece LTs, HPETEs, HETEs e LXs (MANTZIORIS *et al*, 1995; ROSE e CONNOLLY, 1999; YOUUDIM *et al*, 2000; TEITELBAUM e WALKER, 2001;). As lipoxigenases são di-oxigenases que incorporam oxigênio molecular em posições específicas dentro dos ácidos graxos polinsaturados; baseadas nos sítios de inserção do oxigênio são classificadas como 5-, 12- ou 15-lipoxigenases. A lipoxigenase catalisa a adição de uma molécula de oxigênio convertendo o AA em produtos oxigenados (leucotrienos), que possuem potentes propriedades biológicas. O principal metabólito produzido desta enzima é o 12-hidroxieicosatetraenóico

(12-HETE). Quando o AA é oxidado pela 5-lipoxigenase, o produto resultante é o ácido 5(S)-hidroperoxieicosatetraenóico-6,8,11,14 (5-HPETE) (YOUDIM *et al*, 2000).

Durante a formação das PGs existe uma competição entre as duas diferentes classes de ácidos graxos polinsaturados. O EPA e DHA competem com o AA pela ação da cicloxigenase e da lipoxigenase para síntese de PGs e LTs. O AA é o precursor de duas séries de prostanóides (PGA₂, PGE₂, PGI₂ [prostaciclina], PGF_{2a}, e TXA₂) e dos leucotrienos da série 4 (LTB₄). O EPA fornece as PG e TXs da série 3, e LT da série 5, estes são tipicamente, menos ativos que os seus produtos correspondentes do AA

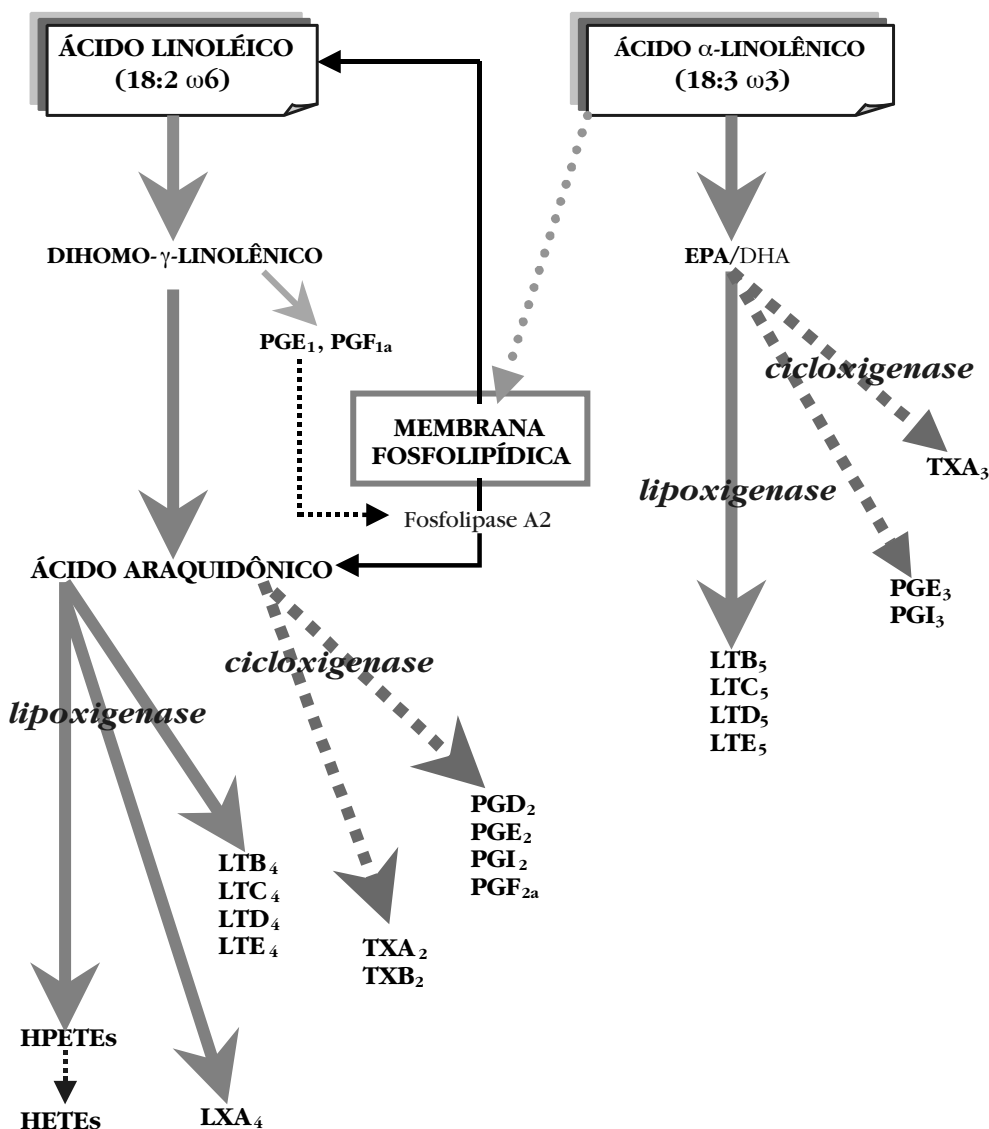


Figura 4 Biossíntese dos eicosanóides do ácido araquidônico e do EPA (YOUDIM *et al*, 2000; ROSE e CONNOLLY, 1999; CALDER, 1998; KINSELLA *et al*, 1981).

(TEITELBAUM e WALKER, 2001; MANTZIORIS *et al*, 1995). Estes compostos têm tempo de vida curta e ação imediata na proximidade da célula em que foram produzidos. A produção deles é iniciada por um estímulo específico (TEITELBAUM e WALKER, 2001).

Os eicosanóides derivados do AA são potentes agentes pró-inflamatórios e pró-agregatórios (MANTZIORIS *et al*, 1995). *In vivo* as PGs estão envolvidas na modulação e na intensidade da resposta imune. As TXA2 são potentes agentes agregadores plaquetários e vasoconstrictores. No entanto, as TXA3 são compostos que apresentam pequena atividade tanto na agregação plaquetária quanto na vasoconstricção. Já a PGI3 apresenta elevada atividade vasodilatadora e inibidora da agregação plaquetária. Os LTB5 são fracos agentes quimiotáxicos (Figura 4). O tipo e a quantidade de eicosanóides produzidos dependem do tipo de lipídio ingerido na dieta e da presença ou ausência de injúria ou inflamação tecidual (ROSE e CONNOLLY, 1999; YODIM *et al*, 2000; LONG e ORLANDO, 2000).

ÁCIDOS GRAXOS TRANS

Os ácidos graxos insaturados em vegetais e tecidos animais tipicamente têm a configuração *cis* (MENSINK e KATAN, 1993). Os ácidos graxos *trans* (AT) são formados durante o processo de hidrogenação parcial dos óleos vegetais. Os AT são também encontrados em níveis menores nas carnes e nos produtos lácteos como um resultado da biohidrogenação realizada pela fermentação bacteriana dos animais ruminantes. Os AT são raramente encontrados nas plantas (LICHTENSTEIN *et al*, 2001). O aquecimento de óleos vegetais também induz à formação de isômeros geométricos dos ácidos graxos polinsaturados (CHARDIGNY *et al*, 1997; SANIBAL, 2001), da mesma forma que a irradiação de alimentos (BRITO *et al*, 2002).

A hidrogenação de óleos vegetais foi introduzida nos Estados Unidos em 1910. Um pouco antes da Segunda Guerra Mundial, as margarinas foram produzidas em larga escala a partir da mistura de óleo de coco, gordura animal ou banha de porco. A partir de 1940, iniciou-se a utilização da hidrogenação de óleos vegetais na produção de gorduras sólidas. No início de 1950, a indústria de alimentos utilizou largamente as gorduras sólidas na produção de biscoitos, bolos e nos produtos de panificação (ZOCK e MENSINK, 1996).

Durante o processo de hidrogenação parcial, os óleos são aquecidos na presença do níquel ou de outro metal catalítico e exposto ao gás hidrogênio. Este processo é freqüentemente feito para aumentar a estabilidade e diminuir a viscosidade para subsequente uso em produtos alimentares. Algumas das duplas ligações *cis* são convertidas para duplas ligações *trans*. Outra mudança que ocorre durante o processo de hidrogenação é a migração de algumas duplas ligações ao longo da cadeia acil, formando múltiplos isômeros posicionais, além de formar ácidos graxos saturados (ZOCK e MENSINK, 1996; ASCHERIO e WILLETT, 1997; LICHTENSTEIN *et al.*, 2001).

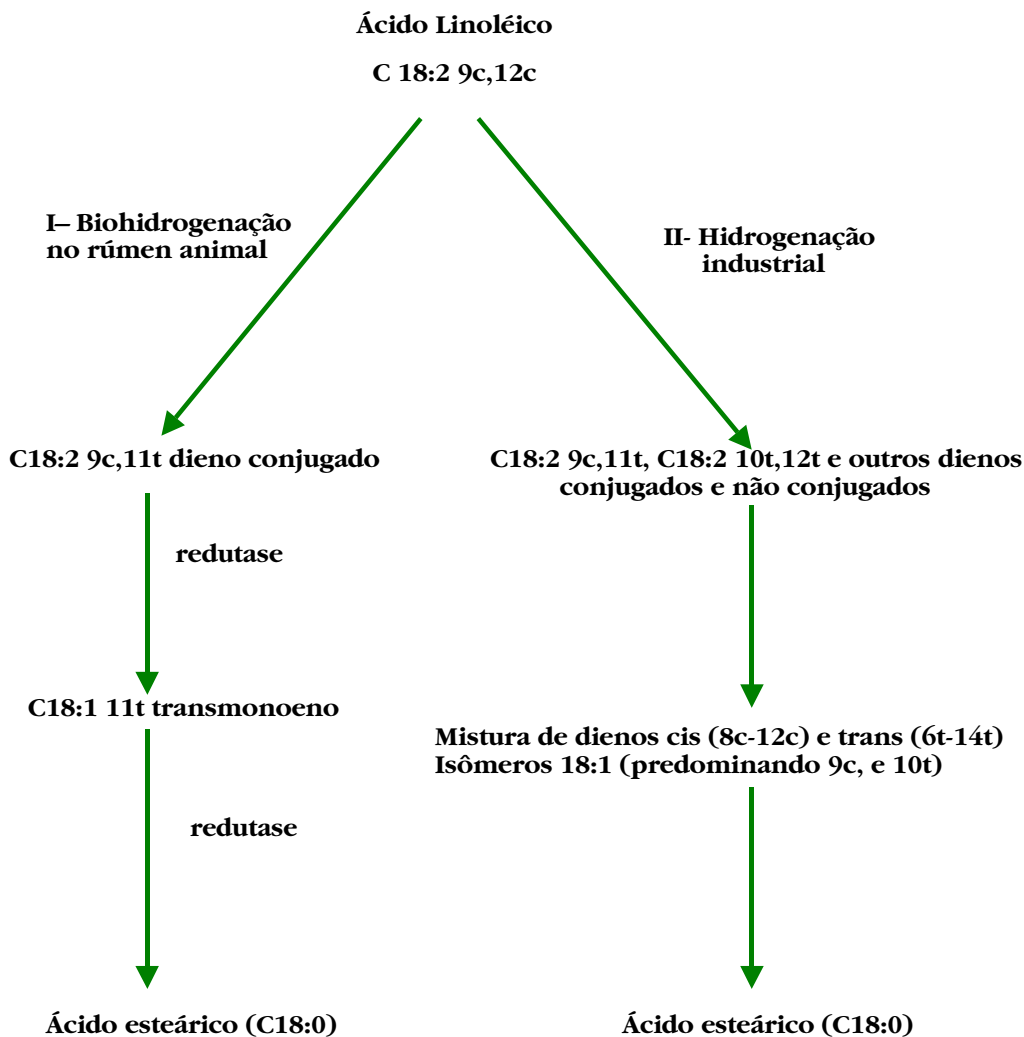


FIGURA 5 Hidrogenação dos ácidos graxos por biohidrogenação e por processo industrial (MANCINI-FILHO e CHEMIN, 1996).

Os altos níveis de ácidos graxos polinsaturados dos óleos vegetais da dieta são extremamente vulneráveis a autooxidação. Esta característica limita o tempo de vida útil quando há exposição ao ar e causa problemas na distribuição e armazenamento dos óleos e dos produtos que os contêm. A hidrogenação parcial dos óleos vegetais produz gorduras com propriedades físicas desejáveis, diminuindo a rancidez e aromas não desejáveis, aumentando a vida de prateleira, tornando disponíveis gorduras mais baratas em grande escala; no entanto, diminui o conteúdo de ácidos graxos polinsaturados, e aumenta os ácidos graxos saturados como também os isômeros *cis* e *trans* dos ácidos monoenoícos, a maioria dos quais são raros na natureza e o metabolismo, não muito bem conhecido (LICHTENSTEIN *et al*, 2001).

Quando os ácidos graxos insaturados *cis* são alterados pela hidrogenação parcial, ficam com algumas propriedades dos ácidos graxos saturados. Os ácidos graxos *trans* são ácidos graxos insaturados com pelo menos uma dupla ligação na configuração *trans*. Os ácidos graxos *trans* são do mesmo tamanho e peso molecular do ácido graxo *cis* que os originou, apresentando o mesmo número de carbonos, hidrogênios e oxigênios, mas com diferente conformação espacial (ALMENDINGEN *et al*, 1995; MANCINI-FILHO, 2001).

Os ácidos graxos *trans* mais comuns de óleo de peixe, são os monoinsaturados, mas vários isômeros diinsaturados *trans,trans-*, *cis,trans-*, *trans,cis-* e os isômeros trienóicos ou mais insaturados podem ser formados, mas em menores quantidades (ALMENDINGEN *et al*, 1995). Os AT predominantes nos alimentos são os ácidos 18:1-9*t*, 18:1-10*t* e 18:1-11*t*, que são os isômeros presentes nos óleos parcialmente hidrogenados (VIDGREN *et al*, 1998).

Os ácidos graxos *trans* estão entre os ácidos graxos saturados e os insaturados *cis*. O número, a geometria, e a posição das duplas ligações nos ácidos graxos interferem no ponto de fusão. O ácido oléico (18:1-9*c*), tem ponto de fusão 13°C, seu isômero, o ácido elaídico, (18:1-9*t*), 44°C, e o ácido esteárico (18:0), 72°C (Figura 6) (ASCN/AIN, 1996; VALENZUELA e MORGADO, 1999).



R, R' Cadeia hidrocarbonada

FIGURA 6 Isomeria *cis-trans* dos ácidos graxos

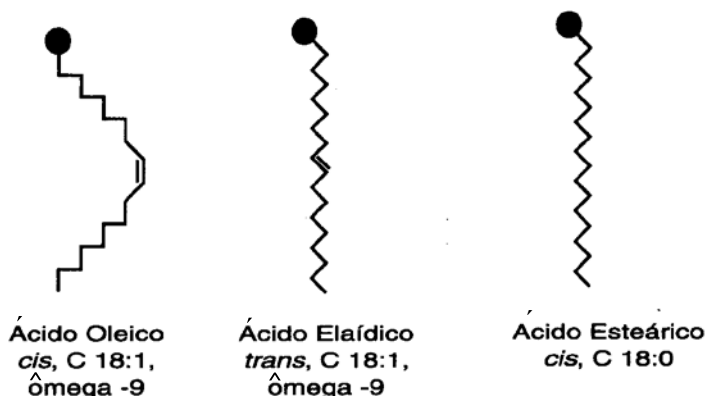


FIGURA 7 Estrutura esquemática dos isômeros *cis* e *trans* em comparação com a estrutura de um ácido graxo saturado (ROSE e CONNOLLY, 1999).

Os principais ácidos graxos *trans* polinsaturados encontrados em óleos vegetais e óleos de fritura são os 18:2-9*c*,12*t* e 18:2-9*t*, 12*c*, formados a partir do ácido linoléico (18:2 9*c*,12*c*). Os isômeros do ácido α -linolênico (18:3-9*c*,12*c*,15*c*) são principalmente os 18:3-9*t*,12*c*,15*c*, 18:3-9*c*,12*c*,15*t* e 18:3-9*t*,12*c*,15*t*. Estes compostos são desaturados e alongados em isômeros *trans* dos ácidos araquidônico e eicosapentaenóico (20:5-5*c*,8*c*,14*c*,17*t*; 20:5-5*c*,8*c*,11*t*,14*c*,17*c* e 20:5-5*c*,8*c*,11*t*,14*c*,17*t*) (CHARDIGNY *et al*, 1997; LOÏ *et al*, 2000; BRETILLON *et al*, 1998).

METABOLISMO DOS ÁCIDOS GRAXOS TRANS

Os ácidos graxos *trans* são rapidamente absorvidos e incorporados na maioria dos tecidos dos mamíferos, incluindo os humanos, em concentrações que aparentemente refletem o conteúdo dos mesmos na dieta (KINSELLA *et al*, 1981; MANCINI-FILHO e CHEMIN, 1996). Os AT competem com o metabolismo dos ácidos graxos essenciais, pela inibição da incorporação na membrana fosfolipídica e pela redução da conversão dos ácidos graxos essenciais para os eicosanóides em diferentes células animais. A ingestão dos isômeros *trans* altera a agregação plaquetária e a função vascular (ASCHERIO *et al*, 1994; VALENZUELA e MORGADO, 1999).

Várias funções da membrana são dependentes da composição lipídica. Assim, a ingestão de gordura através da dieta pode modificar a composição e a atividade bioquímica das membranas celulares (MORGADO *et al*, 1998; IBRAHIM e GHAFORUNISSA, 2001). Os AT são incorporados nas membranas lipídicas, sofrem o processo de absorção e deste modo afetam as propriedades físicas das membranas das células (MAHFOUZ *et al*, 1980; SHIMP *et al*, 1982).

Os AT, provavelmente, seguem as mesmas vias bioquímicas, semelhantes aos ácidos graxos essenciais (BRETILLON *et al*, 1998). Os AT inibem a enzima $\Delta 6$ -dessaturase, que catalisa o estágio inicial da taxa limitante da dessaturação do ácido linoléico e do ácido α -linolênico, enquanto que nos óleos marinhos, pela presença de EPA e DHA, ocorre a inibição das enzimas $\Delta 5$ e $\Delta 6$ -dessaturases (KIRSTEIN *et al*, 1983; MAHFOUZ e KUMMEROW, 1999).

BRETILLON *et al* (1998) demonstraram que, por comparação com o ácido linoléico, a geometria *trans* na posição $\Delta 12$ aumenta significativamente a dessaturação dos ácidos graxos precursores, embora a geometria *trans* na posição $\Delta 9$ aumente a elongação. A respeito do ácido graxo α -linolênico (18:3 $\omega 3$), a geometria *trans* na posição $\Delta 15$ somente diminuiu a dessaturação dos ácidos graxos, enquanto que a geometria na posição $\Delta 9$ tanto aumentou a dessaturação como a elongação dos precursores.

MAHFOUZ e KUMMEROW (1999) verificaram que o consumo de gordura hidrogenada rica em ácido graxo elaídico (18:1 9*t*), na presença adequada de ácido linoléico (18:2 9*c*, 12*c*), pode ainda diminuir o nível de ácido araquidônico nos fosfolipídeos dos tecidos. Contudo, a diminuição no conteúdo de ácido araquidônico não afetou a quantidade de tromboxano (TX2) ou prostaglandinas 2 (PGE2), produzidos *in vitro* por

plaquetas e aorta, respectivamente. Este mesmo estudo também mostrou que dieta deficiente em ácidos graxos essenciais e que contém altos níveis de AT não aumentou a atividade da enzima prostaglandina sintetase.

Os AT comportam-se semelhantemente aos ácidos graxos saturados, e estão preferencialmente incorporados na posição 1 dos fosfolipídeos, substituindo os ácidos graxos saturados. Um aumento moderado de AT na dieta resulta em uma expressiva incorporação nos triacilgliceróis plasmáticos e nos fosfolipídeos, e em menor grau nos ésteres de colesterol. Os AT em uma concentração de 5% do total de energia da dieta diminuem a conversão do ácido linoléico para os metabólitos de cadeias mais longas e mais insaturados. A presença do ácido 18:1 *9t* nos triacilgliceróis e nos fosfolipídeos dos tecidos reflete seguramente a ingestão deste ácido graxo pela dieta (VIDGREN *et al*, 1998; BYSTED *et al*, 1998).

Muitos dos efeitos dos isômeros *trans* em animais são resultados de uma deficiência dos ácidos graxos essenciais, mais que um efeito de um isômero *trans* específico, portanto, isto pode ser prevenido por um aumento da disponibilidade dos ácidos graxos essenciais (MAHFOUZ e KUMMEROW, 1999).

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que isômeros *trans* de ácidos graxos, semelhante aos *cis* sofrem oxidação e esterificação nos tecidos animais. A taxa de oxidação dos AT parece ser influenciada pela característica tecidual e do sistema experimental empregado. IDE e SUGANO (1986) observaram em fígados intactos que a oxidação dos AT não foi necessariamente menor que dos ácidos graxos *cis*.

Os isômeros *trans* dos ácidos graxos essenciais são utilizados para a produção de energia em humanos de forma semelhante aos seus isômeros *cis*. Os efeitos metabólicos dos ácidos graxos polinsaturados *trans* podem ser modulados pela biodisponibilidade dos mesmos e influenciar a metabolização dos ácidos graxos essenciais (linoléico e α -linolênico) (BRETILLON *et al*, 2001).

ISÔMEROS CONJUGADOS DO ÁCIDO LINOLÉICO (CLA)

Os ácidos octadecadienóico conjugados são um grupo de isômeros de posição e geométricos do ácido linoléico (C18:2 ω -6). Eles são conhecidos como ácido linoléico conjugado (CLA), e suas duplas ligações são separadas por uma ligação simples carbono-carbono (insaturação conjugada), em vez da interrupção usual da estrutura metilênica no sistema de duplas ligações. Os isômeros CLA incluem isomeria geométrica *cis-cis*, *cis-trans*, *trans-cis* e *trans-trans*, e isomeria com as duplas ligações nas posições 9 e 11, 10 e 12 ou 11 e 13 (Figura 7) (BESSA *et al*, 2000).

O isômero natural predominante em humanos e animais é o ácido octadecadienóico 9*c*,11*t*, denominado ácido rumênico. Este ácido é considerado como o CLA biologicamente mais ativo, por ele ser predominantemente incorporado nas membranas fosfolipídicas (HA *et al*, 1990; SALMINEN *et al*, 1998).

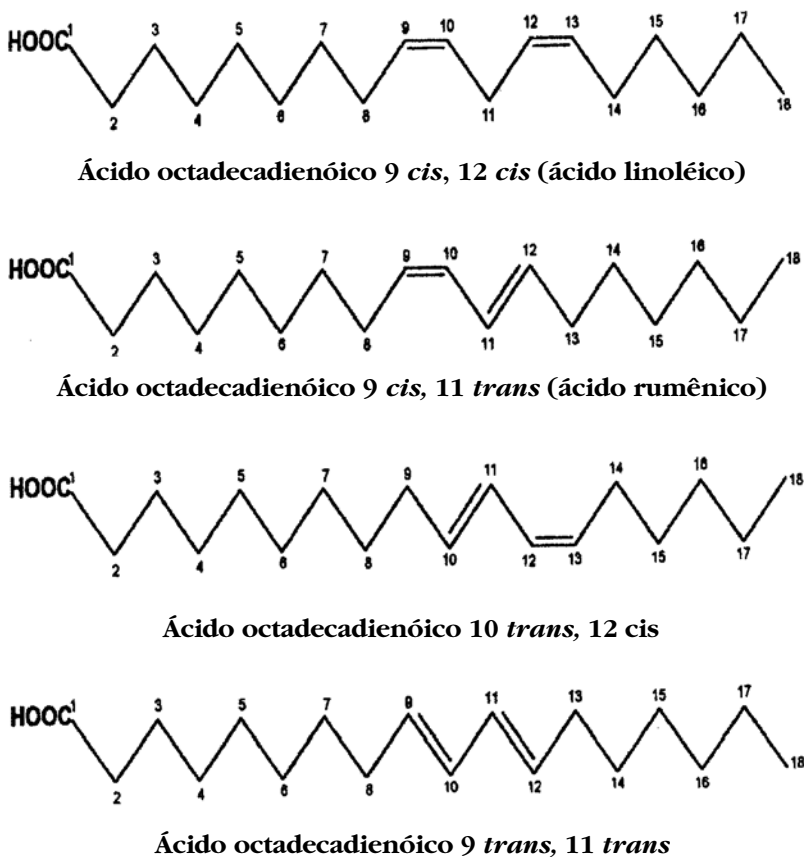


FIGURA 8 Principais isômeros conjugados do ácido linoléico (BESSA *et al*, 2000).

Em bovinos os CLA são formados durante a hidrogenação enzimática do ácido linoléico pelos microrganismos do rúmen. O estágio inicial envolve a isomerização do ácido linoléico para a forma dienóica conjugada 9*c*,11*t*. Contudo, muitos dos CLA produzidos no rúmen são utilizados para reduzir preferencialmente a dupla ligação 9*cis* para formar o ácido *trans* vacênico (LOOR e HERBEIN, 1998).

Os CLA são particularmente encontrados em produtos de origem animal e têm sido identificados nos tecidos humanos incluindo sangue, bile, tecido adiposo e leite. O isômero 9*c*,11*t* representa mais de 95% dos dienos conjugados nos tecidos humanos (SALMINEN *et al*, 1998). Em ratos, os CLA podem ser produzidos por biohidrogenação do ácido linoléico livre pela flora intestinal ou possivelmente através da dessaturação do ácido *trans*-vacênico (C18:1-11*t*) nos microsomas do fígado (POLLAR *et al*, 1980).

HA *et al* (1987) isolaram os isômeros CLA e observaram que os mesmos apresentavam atividade anticarcinogênica. Desde então, a ação inibitória dos CLA foi observada em vários modelos de carcinogênese, incluindo epidérmica (HA *et al*, 1987; BELURY *et al*, 1996), mamária (IP *et al*, 1991, 1994,1999; THOMPSON *et al*, 1997) e carcinomas

gastrointestinais (HÁ *et al*, 1990; LIEW *et al*, 1995). Os CLA também foram efetivos na redução do tamanho e da metástase de células de câncer de mama humano (CESANO *et al*, 1998). O efeito anticarcinogênico dos CLA parece ser dose dependente de 0.1 a 1% na dieta (IP *et al* 1991; IP *et al*, 1994).

Em modelos experimentais tem-se atribuído aos CLA ação protetora na redução do câncer e da aterosclerose, na estimulação de certas funções imunes, na redução da massa gordurosa, e na normalização da tolerância a glicose em diabéticos. Contudo, poucas informações estão disponíveis sobre seus mecanismos de ação (RAHMAN *et al*, 2001; BANNI *et al*, 2001).

Os mecanismos de ação dos CLA na modulação da carcinogênese incluem: rápida incorporação nas membranas fosfolipídicas das células e a substituição dos ácidos graxos polinsaturados pelos CLA, afetando reações que conduzem ao estresse oxidativo, a transdução de sinais, a diminuição na síntese de eicosanóides, a modulação da resposta imune e a supressão da proliferação celular (BELURY, 1995; IGARASHI e MIYAZAWA, 2001).

PADOVESE e MANCINI-FILHO (2002) destacaram a importância da realização de mais estudos sobre ácidos graxos *trans* no metabolismo humano e animal, já que devido ao elevado número de diferentes isômeros formados durante a hidrogenação, existem compostos que tanto podem induzir o surgimento de problemas cardíacos, como aqueles que podem participar de processos que levam à inibição da carcinogênese.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As gorduras da dieta constituem uma das principais prioridades na pesquisa, devido à associação destas com doenças do coração, câncer e outras doenças. Os lipídios têm sido identificados como compostos moduladores das funções celulares, como determinantes da estrutura de membranas, como ligantes de receptores de superfície de células. Além de estarem envolvidos em muitas funções metabólicas do organismo humano e animal, participando da formação de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanas e outros compostos bioativos responsáveis pela regulação das funções celulares. Muitas funções das membranas são dependentes da composição lipídica e os lipídios ingeridos através da dieta podem modificar a composição e a atividade bioquímica das mesmas. Os mecanismos biológicos dos efeitos dos lipídios nos vários tipos de patologias são pouco entendidos. No entanto, evidências sugerem que a alta ingestão de gordura altera o balanço endócrino, a modulação do tipo e da quantidade de eicosanóides produzidos, modificando a expressão gênica e a fluidez da membrana, alterando o metabolismo de energia, e/ou as funções imunológicas. Portanto, é importante a realização de mais pesquisas nesta área para elucidar os mecanismos de ação dos diferentes tipos de ácidos graxos sobre as células.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCE

- ALMENDINGEN, K.; JORDAL, O.; KIERULF, P.; SANDSTAD, B.; PEDERSEN, J.I. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil, and butter on serum lipoproteins and Lp[a] in men. *J. Lipid Res.*, Bethesda, v.26, p.1370-1384, 1995.
- ASCHERIO, A.; HENNEKENS, C.; BURING, J.; MATER, C.; STAMPER, M.; WILLET, W. *Trans* fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation*, Baltimore, v.89, p. 94-101, 1994.
- ASCHERIO, A.; WILLETT, C. Health effects of *trans* fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.66, p.1006S-1010S, 1997.
- ASCN/AIN Task force on *trans* fatty acids: position paper on *trans* fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.63, p.663-670, 1996.
- BANNI, S.; ANGIONI, E.; CONTINI, M.S.; CARTA, G.; CASU, V.; LENGU, G.A.; MELIS, M.P.; DEIANA, M.; DESSÌ, M.A.; CORONGIU, F.P. Conjugated linoleic acid and oxidative stress. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, Champaign, v.75, p.261-267, 1998.
- BANNI, S.; CARTA, G.; ANGIONI, E.; MURRU, E.; SCANU, P.; MELIS, M.P.; BAUMAN, D.E.; FISCHER, S.M.; IP, C. Distribution of conjugated linoleic acid and metabolites in different lipid fractions in the rat liver. *J. Lipid Res.*, Bethesda, v.42, p.1056-1061, 2001.
- BELL, S.J.; BRADLEY, D.; FORSE, R.A.; BISTRIAN, B.R. The new dietary fats in health and disease. *J. Am. Diet. Assoc.*, Chicago, v.97, p.280-286, 1997.
- BELURY, M.A. Conjugated dienoic linoleate: a polyunsaturated fatty acid with unique chemoprotective properties. *Nutr. Rev.*, Secaucus, v.53, p.83-89, 1995.
- BELURY, M.A.; NICKEL, K.P.; BIRD, C.E.; WU, Y. Dietary conjugated linoleic acid modulation of phorbol ester skin tumor promotion. *Nutr. Cancer*; Mahwah, v.26, p.149-157, 1996.
- BESSA, R.J.B.; SANTOS-SILVA, J.; RIBEIRO, J.M.R.; PORTUGAL, A.V. Reticulo-rumen biohydrogenation and enrichment of ruminant edible products with linoleic acid conjugated isomers. *Livest. Prod. Sci.*, Amsterdam, v.63, p.201-211, 2000.
- BRETILLON, L.; CHARDIGNY, J.M.; SÉBÉDIO, J.L.; POUILLAIN, D.; NOËL, J.P.; VATÈLE, J.M. Oxidative metabolism of [1-¹⁴C] mono-*trans* isomers of linoleic and α -linolenic acids in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, Amsterdam, v.1390, p.207-214, 1998.
- BRITO, M.S.; VILLAVICENCIO, A.L.C.H.; MANCINI-FILHO, J. Effects of irradiation on *trans* fatty acids formation in ground beef. *Radiat. Phys. Chem.*, Oxford, v. 63, p. 337-340, 2002.
- BYSTED, A.; HOLMER, G.; LUND, P. Influence of moderate amounts of *trans* fatty acids on the formation of polyunsaturated fatty acids. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, Champaign, v.75, p.225-234, 1998.
- CALDER, P.C. Immunoregulatory and anti-inflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, Ribeirão Preto, v.31, p.467-490, 1998.
- CESANO, A.; VISONNEAU, S.; SCIMECA, J.A.; KRITCHEVSKY, D.; SANTOLI, D. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Res.*, Attiki, v.18, p.1429-1434, 1998.
- CHARDIGNY, J.M.; BLOND, J.P.; BRETILLON, L.; MAGER, E.; POUILLAIN, D.; MARTINE, L.; VATÈLE, J.M.; NOËL, J.P.; SÉBÉDIO, J.L. Conversion of 18:3 Δ^9 *cis*, 12*cis*, 15*trans* in rats liver microsomes. *Lipids*, Champaign, v.32, p.731-735, 1997.
- HA, Y.L.; GRIMM, N.K.; PARIZA, M.W. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-latered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis*, Oxford, v.8, p.1881-1887, 1987.

- HA, Y.L.; STORKSON, J.M.; PARIZA, M.W. Inhibition of benzo(a) pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res.*, Birmingham, v.50, p.1097-1101, 1990.
- IBRAHIM, S.A.; GHAFOORUNISSA. Influence of dietary partially hydrogenated fat high in *trans* fatty acids on lipid composition and function of intestinal brush border membrane in rats. *J. Nutr. Biochem.*, New York, v.12, p.116-120, 2001.
- IDE, T.; SUGANO, M. Oxidation and esterification of geometrical and positional isomers of octadecenoic acids in perfused rat liver. *J. Biochem.*, Tokyo, v.100, p.1561-1568, 1986.
- IGARASHI, M.; MIYAZAWA, T. The growth inhibitory effect of conjugated linoleic acid on a human hepatoma cell line, HepG2, is induced by a change in fatty acid metabolism, but not the facilitation of lipid peroxidation in the cells. *Biochim. Biophys. Acta*, Amsterdam, v.1530, p.162-171, 2001.
- IP, C. Review of the effects of *trans* fatty acids, oleic acid, n-3 polyunsaturated fatty acids, and conjugated linoleic acid on mammary carcinogenesis in animals. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.66, p.1523S-1529S, 1997.
- IP, C.; BANNI, S.; ANGIONI, E.; CARTA, G.; MCGINLEY, J.; THOMPSON, H.J.; BARBANO, D.; BAUMAN, D. Conjugated linoleic acid-enriched butter fat alters mammary gland morphogenesis and reduces cancer risk in rats. *J. Nutr.*, Bethesda, v.129, p.2135-2142, 1999.
- IP, C.; CHIN, S.F.; SCIMECA, J.A.; PARIZA, M.W. Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivate of linoleic acid. *Cancer Res.*, Birmingham, v.51, p.6118-6124, 1991.
- IP, C.; SINGH, M.; THOMPSON, H.J.; SCIMECA, J.A. Conjugated linoleic acid suppresses mammary gland in the rat. *Cancer Res.*, Birmingham, v.54, p.1212-1215, 1994.
- ISOMERIA *cis-trans* de los acidos grasos. *PUFA infocus*, México, n. 1, p.7, 1999.
- KINSELLA, J.E.; BRUCKNER, G.; MAI, J.; SHIMP, J. Metabolism of *trans* fatty acids with emphasis of the effects of *trans* on lipid composition: an overview. *Am. J. Clin.Nutr.*, Bethesda, v. 34, ,p. 2307-2318, 1981.
- KIRSTEIN, D.; HOY, C.-E.; HOLMER, G. Effect of dietary fats on the $\Delta 6$ - and $\Delta 5$ -desaturation of fatty acids in rat liver microsomes. *Br. J. Nutr.*, Wallingford, v.50, p.749-756, 1983.
- LICHTENSTEIN, A.H.; JAUHAINEN, M.; MCGLADDERY, S.; AUSMAN, L.M., JALBERT, S.M.; VILELLA-BACH, M.; EHNHOLM, C.; FROHLICH, J.; SCHAEFER, E.J. Impact of hydrogenated fat on high density lipoprotein subfractions and metabolism. *J. Lipid Res.*, Bethesda, v.42, p.597-604, 2001.
- LIEW, C.; SHUT, H.A.J.; CHIN, S.F.; PARIZA, M.W.; DASHWOOD, R.H. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3methylimidazol[4,5-f]quinolin-induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis*, Oxford, v.16, p.3037-3043, 1995.
- LÖI, L.; CHARDIGNY, J.-M.; ALMANZA, S.; LECLERE, L.; GINIS, C.; SÉBEDIO, J.-L. Incorporation and metabolism of dietary *trans* isomers of linolenic acid alter the fatty acid profile of rat tissues. *J. Nutr.*, Bethesda, v.130, p.2550-2555, 2000.
- LONG, J.D.; ORLANDO, R.C. Eicosanoids and the esophagus. *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, New York, v.61, p.91-104, 2000.
- LOOR, J.J.; HERBEIN, J.H. Exogenous conjugated linoleic acid isomers reduce bovine milk fat concentration and yield by inhibiting de novo fatty acid synthesis. *J. Nutr.*, Bethesda, v.128, p.2411-2419, 1998.

- MAHFOUZ, M.M.; JOHNSON, S.; HOLMAN, R.T. The effect of isomeric *trans* 18:1 acids on the desaturation of palmitic linoleic and eicosa-8,11,14-trienoic acids by rat liver microsomes. *Lipids*, Champaign, v.15, p.100-107, 1980.
- MAHFOUZ, M.M.; KUMMEROW, F.A. Hydrogenated fat high in *trans* monoenes with an adequate level of linoleic acid has no effect on prostaglandin synthesis in rats. *J.Nutr.*, Bethesda, v. 129, p. 15-24, 1999.
- MANCINI-FILHO, J. Ácidos graxos *trans*: formação, detecção e implicações na saúde humana. In: *Ciência dos alimentos*, Campinas, v.II, cap. 44, p.166-168, 2001.
- MANCINI-FILHO, J.; CHEMIN, S. Implicações nutricionais dos ácidos graxos *trans*. *Óleos Grãos*, São Caetano do Sul, n.31, p.41-45, 1996.
- MANTZIORIS, E.; JAMES, M.J.; GIBSON, R.A.; CLELAND, L.G. Differences exist in the relationships between dietary linoleic and α -linolenic acids and their respective long-chain metabolites. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v.61, p.320-324, 1995.
- MORGADO, N.; GALLEGUILLOS, A.; SANHUEZA, J.; GARRIDO, A.; NIETO, S., VALENZUELA, A. Effect of degree of hydrogenation of dietary fish oil on the *trans* fatty acid content and enzymatic activity of rat hepatic microsomes. *Lipids*, Champaign, v.33, p.669-673, 1998.
- PADOVESE, R.; MANCINI-FILHO, J. Ácidos graxos *trans*. In: CURI, R.; POMPEIA, C.; MIYASAKA, C., K.; PROCOPIO, J. *Entendendo a gordura: os ácidos graxos*, Barueri: Manole, 2002. Cap.36, p.507-521.
- POLLAR, M.R.; GUNSTONE, F.D.; JAMES, A.T.; MORRIS, L.J. Desaturation of positional and geometric isomers of monoenoic fatty acids by microsomal preparations from rat liver. *Lipids*, Champaign, v.15, p.306-314, 1980.
- RAHMAN, S.M.; WANG, Y.-M.; YOTSUMOTO, H.; CHA, J.-Y.; HAN, S.-Y.; INOUE, S.; YANAGITA, T. Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and β -oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutrition*, New York, v.17, p.385-390, 2001.
- ROSE, D.P.; CONNOLLY, J.M. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol. Ther.*, New York, v.83, p.217-244, 1999.
- SALMINEN, I.; MUTANEN, M.; JAUHAINEN, M.; ARO, A. Dietary *trans* fatty acids increase conjugated linoleic acid levels in human serum. *J. Nutr. Biochem.*, New York, v.9, p.93-98, 1998.
- SANIBAL, E.A.A. Avaliações física, químicas e sensoriais de óleos e gordura de soja no processo de fritura. São Paulo, 2001. 100p. Dissertação. (Mestrado em Ciência dos Alimentos) Faculdade de Ciências Farmacêuticas USP.
- SHIMP, J.L.; BRUCKNER, G.; KINSELLA, J.E. The effects of dietary trilinoleation on fatty acid and acyl desaturases in rat liver. *J. Nutr.*, Bethesda, v.4, p.722-735, 1982.
- TEITELBAUM, J.E.; WALKER, W.A. Review: The role of omega 3 fatty acids in intestinal inflammation. *J. Nutr. Biochem.*, New York, v.12, p.21-32, 2001.
- THOMPSON, H.; ZHU, Z.; BANNI, S.; DARCY, K.; LOFTUS, T.; IP, C. Morphological and biochemical status of the mammary gland as influenced by conjugated linoleic acid: implication for a reduction in mammary cancer risk. *Cancer Res.*, Birmingham, v.57, p.5067-5072, 1997.
- VALENZUELA, A.; MORGADO, N. *Trans* fatty acid isomers in human health and in the food industry. *Biol. Res.*, Santiago, v.32, p.273-287, 1999.

- VIDGREN, H.M.; LOUHERANTA, A.M.; AGREN, J.J.; SCHWAB, U.S.; USITUPA, M. Divergent incorporation of dietary *trans* fatty acids in different serum lipid fractions. *Lipids*, Champaign, v.33, p.955-962, 1998.
- WINTERBOURN, C.C.; GUTTERIDGE, J.M.; HALLIWEL, B. Doxorubicin-dependent lipid peroxidation at low partial pressures of O₂. *J. Free Radical Biol. Med.*, New York, v.1, p.43-49, 1985.
- WOUTERSEN, R.A.; APPEL, M.J.; GARDEREN-HOETMER, A; VAN, WIJNANDS, M.V.W. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutat. Res.*, Amsterdam, v.443, p.111-127, 1999.
- YAQOOB, P.; SHERRINGTON, E. J.; JEFFERY, N. M.; SANDERSON, P.; HARVEY, D. J.; NEWSHOLME, E. A.; CALDER, P. C. Comparison of the effects of a range of dietary lipids upon serum and tissue lipid composition in the rat. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, London, v.27, n.3, p.297-310, 1995.
- YOU DIM, A.K.; MARTIN, A.; JOSEPH, J.A. Essential fatty acids the brain: possible health implications. *Int.J. Dev. Neurosci.*, Oxford, v.18, p.383-399, 2000.
- ZOCK, PL; MENSINK, R.P. Dietary *trans*-fatty acids and serum lipoproteins in humans. *Curr. Opin Lipidol*, v.7, n.1, p.34-37, 1996.

Recebido para publicação em 25/08/02. Aprovado em 06/12/02.