

FISIOLOGIA

DIGESTÃO

DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE LIPÍDEOS



JALEKO

o melhor amigo do estudante de medicina

www.jaleko.com.br

INTRODUÇÃO

DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE LIPÍDEOS

Os lipídeos são moléculas de natureza predominantemente hidrocarbônica, propriedade que confere a eles uma propriedade muito importante: a solubilidade em solventes orgânicos. É devido a essa propriedade que os lipídeos adquirem imensa importância em diversas de suas funções orgânicas.

Existem inúmeros tipos de lipídeos complexos, tanto de origem animal, quanto de origem vegetal. Dentre esses, os de maior importância na dieta do mundo ocidental são os triacilgliceróis (TAG, ou gorduras neutras), o colesterol (Col), os ésteres de colesterol (Col- E) e os fosfolipídeos (FL).

OS TIPOS DE LIPÍDEOS

Os triacilgliceróis (TAG)

Os TAG resultam de processos de esterificação das três hidroxilas do glicerol por ácidos graxos de cadeias longas. Estes últimos são, freqüentemente, o ácido oleico, o ácido palmítico e o ácido esteárico. De maneira geral, os triacilgliceróis representam a principal fonte energética do organismo, pois além de fornecerem grande quantidade de quilocalorias (Kcal) por grama (sim, eles são capazes de fornecer cerca de 9 kcal/g!!!), tendem a acumular-se no meio intracelular, em uma forma concentrada e anidra. Nesse contexto, em termos gerais podemos dizer que os triacilgliceróis são responsáveis por cerca de 80% do total de calorias da dieta.

Os esteróis

O esteroide mais abundante da dieta é o colesterol predominantemente de origem animal. Esse contém, em sua estrutura, uma hidroxila na posição três do anel esteroídico, que é esterificado por ácidos graxos de dimensões variáveis.

Apesar disso, também encontramos frequentemente esteróis de origem vegetal na dieta, principalmente em alimentos como batata e aveia. De maneira geral, podemos dizer que os esteróis vegetais correspondem a cerca de 20 a 25% da dieta humana ocidental.

Os fosfolipídeos (FL)

Nesse grupo de lipídeos, caracteristicamente um dos grupos hidroxila do glicerol é esterificado pelo ácido fosfórico e os outros dois por ácidos graxos de cadeias longas. Os fosfolipídeos possuem extrema importância como componentes das membranas celulares das células animais. Mais especificamente, os principais fosfolipídeos que compõem as membranas celulares são a fosfatidiletanolamina (ou cefalina) e a fosfatidilcolina (ou lecitina), os quais também são, de maneira geral, os fosfolipídeos mais abundantes. Ainda, podemos dizer que, dentre os fosfolipídeos, a fosfatidilcolina é quantitativamente o mais significativo, sendo que em grande parte é originária da bile.

A EMULSIFICAÇÃO MECÂNICA DAS GORDURAS DA DIETA

Como os lipídeos são pouco solúveis no fluido luminal do trato gastrointestinal, eles formam gotas em suspensão. Por sua vez, como as enzimas lipolíticas são hidrossolúveis, elas agem apenas na interface lipídeo/água. Nesse sentido, visando a otimização do processo hidrolítico, recorre-se à quebra das gotas de gordura em gotas cada vez menores (processo denominado emulsificação que ocorre por ação da bile), o

que por sua vez resulta em aumento da relação área superfície/volume, amplificando a área de interface para a ação das enzimas.

¡Fique Ligado!

Existem também lipídeos provenientes das células descamadas do trato gastrointestinal, os quais correspondem a um total de 2 a 6 g/dia e também lipídeos provenientes das bactérias mortas, que são adicionados ao cólon e correspondem a cerca de 10 g/dia.

Como ocorre a emulsificação?

A emulsificação tem início com os processos de preparo do alimento e prossegue pela mastigação na cavidade oral, pela motilidade gástrica e pelos movimentos de mistura do delgado, o que faz com que as gorduras sejam misturadas às secreções salivar, gástrica, pancreática e biliar.

Somado a isso, os movimentos frequentes do trato gastrointestinal auxiliam ao impedir a coalescência dessas gotículas, o que favorece a sua estabilização. Nesse contexto, é crucial para a estabilização que as gotículas mantenham-se recobertas por substâncias como lipídeos, proteínas desnaturadas, polissacarídeos parcialmente digeridos, produtos da digestão das próprias gorduras, fosfolipídeos e colesterol biliares, sendo os fosfolipídeos e o colesterol excelentes estabilizadores das gotículas devido à natureza anfifílica dos mesmos*

*expõem suas cabeças polares à água e suas regiões hidrofóbicas às gorduras, formando monocamadas e mantendo no interior das gotículas os TAG, os ésteres de colesterol e outros lipídeos não-polares.

AS LIPASES: ENZIMAS QUE INICIAM A DIGESTÃO DOS LIPÍDEOS

A lipase lingual e a lipase gástrica

A lipase lingual é secretada pelas glândulas de von Ebner da língua. Ao ser deglutida, participa do processo de hidrólise das gorduras no estômago em associação com a lipase gástrica, a qual por sua vez consiste em uma glicoproteína cuja secreção é feita pelas células principais gástricas, as quais são estimuladas pela gastrina. Tanto a lipase lingual quanto a gástrica, as quais são chamadas, em conjunto, de lípases pré-duodenais, sofrem ativação em valores de pH > 4 , o que faz com que também sejam conhecidas como lipases ácidas.

;Fique Ligado!

Não deve ser novidade o fato de que as enzimas possuem valores de pH em que sua ação torna-se mais eficiente. Esses valores em geral variam de acordo com a enzima em questão e com o tipo de ser vivo. Dessa maneira, vale mencionar que, em relação ao pH ótimo de ação em humanos, a lipase lingual possui pH ótimo de ação entre 6 e 6,5, enquanto que a lípase gástrica tem seu pH ótimo de ação entre 3 e 6.

A FUNÇÃO DAS LIPASES PRÉ- DUODENAIIS

As lipases pré-duodenais (maneira como são denominadas, em conjunto, as lipases lingual e gástrica) possuem a função de hidrolisar os triacilglicerídeos (TAG) em um processo que gera um ácido graxo e produz diacilgliceróis. Os grupos carboxílicos destes ácidos graxos, no ambiente ácido do estômago, são protonados e insolúveis, permanecendo no interior das gotículas de gordura. Como as lipases hidrolisam os TAG com cadeias médias e curtas de ácidos graxos, estas espécies químicas protonadas são menos lipossolúveis e podem atravessar a mucosa gástrica, entrando diretamente na circulação porta. Em adultos humanos saudáveis, aproximadamente 15 % da digestão lipídica ocorre no estômago.

A hidrólise lipídica pré-duodenal e sua interferência sobre as secreções pancreática e biliar

Os produtos da hidrólise lipídica gerados a partir da digestão das gorduras pelas lipases pré-duodenais, possuem extrema importância pois estimulam a liberação do hormônio colecistocinina (CCK), o qual é secretado pelas células I, que consistem em células endócrinas da primeira porção do intestino delgado (duodeno). A colecistocinina é um hormônio gastrointestinal que tem o potencial de estimular a contração da musculatura lisa da vesícula biliar e de provocar o relaxamento do esfíncter de Oddi (o que propicia, como consequência, a secreção da bile para o duodeno), além de ter a capacidade de estimular a secreção das enzimas pancreáticas lançadas no duodeno.

Somado a isso, os produtos da hidrólise lipídica consistem em um estímulo à secreção de peptídeo inibidor gástrico (GIP), o que, por sua vez, promove contração pilórica e, como consequência, provoca uma diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico.

O QUE OCORRE NO INTESTINO DELGADO: HIDRÓLISE PELAS ENZIMAS LIPOLÍTICAS PANCREÁTICAS

A hidrólise lipolítica continua no intestino delgado (no duodeno e no jejuno) e é desempenhada pelas enzimas lipolíticas pancreáticas. Essas enzimas são a lipase pancreática (glicerol-éster-hidrolase), a colesterol-éster-hidrolase e as fosfolipases A₂. Dentre essas enzimas, as fosfolipases são as únicas lançadas no intestino delgado sob a forma de pró-enzima inativa e, portanto, necessita de um processo de ativação, o qual é desempenhado pela enzima tripsina.

Além disso, o pâncreas secreta juntamente com as lipases pancreáticas uma pró-colipase, a qual também é ativada na luz do delgado também pela tripsina. No entanto, devemos sempre ter em mente o fato de que a colipase não é dotada de atividade hidrolítica, mas sim tem a função de agir como cofator para a ação da lipase

(essa sim tem atividade hidrolítica!). Pode-se dizer, portanto, que a lipase depende de uma coenzima e, devido a isso em geral podemos denominar a lipase de “lipase pancreática dependente da colipase”.

;Fique Ligado!

Como assegurar a eficiência da digestão lipídica pelas enzimas lipolíticas pancreáticas? Existem diversos mecanismos envolvidos no controle da digestão lipídica e que atuam para o correto funcionamento das reações de hidrólise lipídica. Nesse sentido, gostaríamos de ressaltar um aspecto importante: nos adultos, a lipase pancreática é secretada em quantidades cerca de mil vezes superiores às nossas necessidades. Por sua vez, essa quantidade alta de lipase secretada, somada à alta atividade hidrolítica, tende a cumprir com o objetivo de assegurar a eficiência da digestão lipídica.

OBS: Não esqueça de que para que a atividade da lipase pancreática seja total, é necessária a presença da colipase.

E a co- lipase? O que ela faz exatamente?

As gotas de gorduras anteriormente emulsificadas no estômago, ao entrarem em contato com os sais biliares (provenientes da secreção da vesícula biliar) na forma micelar têm sua emulsificação acentuada. Isso provoca um aumento mais expressivo da área superficial das gorduras disponíveis para a ação lipolítica. Nesse contexto, devemos ressaltar que os movimentos desempenhados pelo intestino delgado têm grande importância, uma vez que esses facilitam a emulsificação.

Em contrapartida, esses mesmos agentes emulsificadores, ao recobrirem as gotículas emulsificadas externamente inibem a lipólise e, com isso, impedem a interação da lipase pancreática com as gorduras. E é aí, que entra em ação a CO-LIPASE!

A co-lipase tem o potencial de reverter a inibição da lipólise pelos agentes emulsificadores, o que ela faz por mecanismos diferentes ainda não completamente compreendidos. Em resumo, podemos dizer que os dois prováveis mecanismos são:

1. A co-lipase estabelece de ligação à interface, desempenhando um papel de uma

espécie de “âncora” para a ligação da lipase

2. Com isso, a co-lipase forma um complexo colipase-lipase, o qual se liga à interface das gotículas com a água, permitindo, dessa maneira, a ação hidrolítica da lipase.

¡Fique Ligado!

Além do mencionado anteriormente sobre os mecanismos de ação da co-lípase no processo de reversão da inibição da lipólise pelos agentes emulsificadores, alguns aspectos adicionais merecem ser levados em consideração:

- As micelas dos sais biliares possuem participação importante também na remoção dos produtos da hidrólise lipídica de gordura, além de permitirem a aproximação da co-lipase com as gotículas
- Os ácidos graxos também atuam provocando aumento da lipólise. Provavelmente, o que ocorre é uma elevação da ligação do complexo colipase- lipase com as gotículas

OS PRODUTOS DA HIDRÓLISE ENZIMÁTICA PELAS ENZIMAS LIPOLÍTICAS PANCREÁTICAS

A lípase pancreática

A lipase pancreática hidrolisa as ligações ésteres dos triacilglicerídeos, dando origem aos 2-monoacilgliceróis (2-MAG) e a ácido graxo livre de cadeia longa (AGL-CL).

A colesterol-éster- hidrolase

A colesterol- éster hydrolase hidrolisa os ésteres de colesterol originando o colesterol livre e ácidos graxos livres de cadeias longas (AGL-CL).

A fosfolipase A₂

A fosfolipase A₂ é liberada do pâncreas na forma inativa de pró-enzima e então é ativada pela tripsina na luz do delgado. Ela tem como função hidrolisar as ligações

ésteres do carbono 2 dos fosfolipídeos, liberando um ácido graxo livre de cadeia longa (AGL-CL) e originando os lisofosfolipídeos.

¡Fique Ligado!

A fosfolipase A₂ pode também ser derivada das células de Paneth, no delgado, ou mesmo ser encontrada na região do cólon, sendo essa fosfolipase A₂ encontrada no cólon provavelmente resultante da fermentação bacteriana.

Vale reforçar o fato de que o cólon não é isento de lípases. Pelo contrário, nele se encontram outras lípases que hidrolisam triacilglicerídeos (TAG) e fosfolipídeos, mas que - diferentemente das lípases do intestino delgado- não são específicas em relação aos seus substratos. Além disso, em geral agem em pH ácidos, não requerem cofatores e não são inibidas pelos sais biliares.

E a gordura fecal? Como ela é formada?

A gordura fecal resulta da ação das lipases e fosfolipases que se encontram no cólon e contém, também, esteróis. Isso justifica o fato de raramente encontrarmos triacilglicerídeos intactos nas fezes.

FASE AQUOSA LUMINAL DO INTESTINO DELGADO

Nessa fase, vesículas multilamelares, unilamelares e micelas mistas solubilizam os produtos da hidrólise lipídica. E o que são essas vesículas?

As gotículas multilamelares emulsificadas, são estruturas que contém camadas líquido-cristalinas de ácidos graxos de cadeia longa (AGL-CL), 2-MAG, lisofosfolecitinas e sais biliares. Contribuem para a formação das gotículas multilamelares o fato de que os componentes da bile (como os sais biliares, o colesterol, a lecitina e a lipase pancreática) ficam adsorvidos às superfícies das gotículas emulsificadas de gordura, somado ao fato de que os produtos da hidrólise lipídica (os 2-MAG, os AGL-CL, as lisolecitinas e o colesterol) também funcionam como agentes emulsificadores.

Diante disso, posteriormente as vesículas multilamelares são transformadas em vesículas unilamelares (as quais consistem em bicamadas lipídicas) pelas micelas dos

sais biliares e, em seguida, em micelas mistas, as quais contêm sais biliares e os produtos da hidrólise lipídica (2-MAG, AGL-CL, lisofosfolípídeos e colesterol).

Por sua vez, são essas micelas mistas que possuem a capacidade de carregar os produtos da hidrólise lipídica através da superfície luminal do jejuno, liberando dessa forma os monômeros que penetram os enterócitos. Isso é demasiadamente importante pois é nos enterócitos que os produtos da hidrólise lipídica sofrem reesterificação e formam os quilomícrons (no enterócito do jejuno proximal, os produtos da hidrólise lipídica reassociam-se após reesterificação, num processo inverso ao que ocorre na dissociação dos monômeros das micelas, como será detalhado a seguir).

O PROCESSO DE REESTERIFICAÇÃO E SUAS VIAS

O processo de reesterificação ocorre por meio de duas vias distintas, dependentes da ativação de ácidos graxos pela acetil-coenzima A (acetil-CoA), catalisada pela acil-CoA-sintetase, na presença de ATP e íon magnésio (Mg^{2+}).

1. Via de acilação do monoacilglicerol: essa via predomina durante os processos de digestão e absorção dos lipídeos. Na reesterificação dos produtos da hidrólise lipídica no REL, é utilizado como substrato o 2-MAG. Além disso, via de acilação dos monoacilgliceróis é mobilizada nos períodos de jejum.
2. Via do ácido fosfatídico: predomina nos períodos interdigestivos e utiliza o glicerol-3-fosfato do metabolismo glicídico.

O colesterol é reesterificado nos enterócitos, resultando os ésteres de colesterol. A quantidade de colesterol absorvido, livre e reesterificado, depende da quantidade de colesterol da dieta. Quando a sua ingestão diminui, eleva-se a quantidade de colesterol livre na linfa.

¡Fique Ligado!

Os TAG com cadeias médias e curtas de ácidos graxos não dependem das micelas mistas dos sais biliares para serem absorvidos. Eles são transferidos, através dos enterócitos, diretamente para o sangue porta. Por este motivo, esses TAG são utilizados na dieta de pacientes com problemas de má absorção de lipídeos.

A CONDUÇÃO DOS QUILOMÍCRONS À CIRCULAÇÃO SISTÊMICA

Os quilomícrons são compostos, em termos gerais, por cerca de 80 a 90% de triacilgliceróis, 8 a 9% de fosfolipídeos, 2% de colesterol, 2% de apoproteína e pouca quantidade de carboidrato e são cobertos de forma majoritária por fosfolipídeos, os quais cobrem entre 80 e 90% da superfície externa dos quilomícrons, formando uma monocamada.

Em geral, possuem diâmetros entre 750 e 5.000 Å e, devido ao seu tamanho (consideramos os quilomícrons relativamente grandes) eles não conseguem penetrar nas fenestras dos capilares sanguíneos das vilosidades intestinais, mas atravessam os canais interendoteliais do capilar linfático ou lácteo, que se originam nos ápices das vilosidades e descarregam seu conteúdo em cisternas. Então, em seguida a linfa flui destas cisternas ao ducto torácico, desembocando, finalmente, na circulação sistêmica, via veia subclávia esquerda.