

Lípidos e imunidade

Pereira de Moura*

Resumo

Diversos dados epidemiológicos sugerem uma relação entre a aterosclerose e os processos infecciosos e inflamatórios crônicos. Significativas alterações no metabolismo proteico e lipídico acompanham as reacções infecciosas e inflamatórias, constituindo a clássica resposta de fase aguda (RFA). A RFA pode perturbar o metabolismo das lipoproteínas, traduzindo-se por alterações qualitativas e quantitativas destas partículas plasmáticas.

Por sua vez, os lípidos podem, através do seu metabolismo, influenciar a síntese de diversos e importantes mediadores inflamatórios, os eicosanóides.

Com base nestas constatações, tem-se procurado alterar favoravelmente o curso de várias doenças infecciosas e inflamatórias através da manipulação dietética, particularmente a nível da composição em ácidos gordos polinsaturados.

Palavras chave: Inflamação, infecção, ácidos gordos polinsaturados (PUFA), eicosanóides, aterosclerose

Summary

Epidemiologic data suggest a link between atherosclerosis and chronic infections and inflammatory conditions. During infection and inflammation, a wide range of alterations in metabolism occur. These are part of the body's reaction known as the acute phase response (APR). Infection and inflammation can also perturb lipoprotein metabolism and produce a wide variety of changes in the plasma concentrations of lipids and lipoproteins.

Eicosanoids are a group of oxygenated fatty acids with diverse and potent biological activity, produced from the fatty acids. The variety of eicosanoids products and their correspondingly diverse physiological effects have been

José Manuel dos Santos Pereira de Moura

*Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna, Serviço de Medicina 2, Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 26.02.02

well characterized, and probably represent the best-understood relationship between lipids and biological function. Consequently, attempts to modulate the production of eicosanoids must target either the enzyme activities responsible for synthesizing eicosanoids or the concentration of fatty acids substrate entering biological system through the diet.

Key words: Inflammation, infection, polyunsaturated fatty acids, eicosanoids, atherosclerosis

Introdução

Os ácidos gordos são constituídos por cadeias de hidrocarbonetos contendo um ácido carboxílico numa das extremidades e que, consoante contenham ou não duplas ligações entre os átomos de carbono, se denominam de insaturados ou saturados. A nomenclatura utilizada para descrever um determinado ácido gordo informa sobre o comprimento da cadeia, o número e a posição das duplas ligações; por exemplo, o ácido palmitoleico, um ácido gordo monoinsaturado de 16 carbonos, designa-se 16:1 (em que o 16 significa o número de átomos de carbono e o 1 o de duplas ligações). Há dois sistemas distintos de descrever a localização da(s) dupla(s) ligação(ões): a *designação n* e a *designação Δ*. No primeiro, a localização da dupla ligação é identificada contando os átomos de carbono desde a extremidade metil do ácido gordo e, na designação Δ, a posição da dupla ligação é contada a partir da terminação carboxil; assim, o ácido palmitoleico é designado por 16:1 n7, na designação n, e por 16: 1Δ9 utilizando a nomenclatura Δ.

Os ácidos gordos denominam-se essenciais quando não são passíveis de ser sintetizados pelo organismo humano, sendo necessários para uma dieta equilibrada.

O tipo de ácido gordo consumido na dieta e as propriedades metabólicas do indivíduo definem as vias de utilização do ácido gordo. Actualmente, procura-se entender se e como é que a manipulação da composição das gorduras da dieta pode modificar determinadas funções orgânicas, particularmente a função imune.

Lípidos e imunidade

Os eicosanóides (prostanóides e leucotrienos) são um grupo de ácidos gordos oxigenados com potentes e diversificadas acções biológicas, produzidos pela acção das ciclooxigenases e lipooxigenases sobre os ácidos gordos polinsaturados (PUFA). O principal substrato para estas vias é o ácido araquidónico (20:4n6) e as vias produtoras dos eicosanóides são chamadas, em conjunto, a “cascata do ácido araquidónico”. Para além do 20:4n6, outros ácidos, incluindo o 20:3n6 e o 20:5n3, podem igualmente ser convertidos em eicosanóides activos. A variedade dos eicosanóides e das suas propriedades fisiológicas está provavelmente sub-

jacente ao possível relacionamento entre os lípidos e as múltiplas funções biológicas.

Os prostanóides são eicosanóides derivados da acção das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2) sobre os ácidos gordos, na esmagadora maioria das vezes o ácido araquidónico. A produção dos prostanóides começa pela adição de oxigénio ao 20:4n6 pela COX, dando origem à prostaglandina G2 (PGG2) que, depois, sofre a acção da peroxidase, transformando-se em prostaglandina H2 (PGH2). A PGH2 serve de substracto para a produção de uma larga variedade de prostanóides, incluindo o tromboxano A2 (TxA2), prostaglandina D2 (PGD2), prostaglandina E2 (PGE2), prostaglandina I2 (PGI2) e prostaglandina F2 (PGF2). As diversas vias de metabolização da PGH2 e os diversos prostanóides que dela resultam são específicos de célula.^{1,2} O principal prostanóide nas acções inflamatórias e imunológicas é a PGE2, responsável pelo rubor, edema, calor e dor, sendo produzido primariamente pelos leucócitos.^{1,2}

Os leucotrienos são uma classe de eicosanóides produzidos pela acção das lipooxigenases (LO) sobre os ácidos gordos insaturados, mais uma vez predominantemente a partir do ácido araquidónico (20:4n6). Tal como os prostanóides, os leucotrienos possuem uma forte actividade biológica; a síntese destes eicosanóides começa com a acção da LO sobre o 20:4n6, em diversos tipos de células mas fundamentalmente nas células inflamatórias / imunes. Após libertação do seu *pool* membranar pela acção das fosfolipases, o 20:4n6 é convertido no ácido 5-hidroxi-peroxi-6,8,11,14-eicosatetraenóico (5-HpETE) pela 5-lipooxigenase (5-LO) e, posteriormente, ainda sob a acção deste enzima, em leucotrieno A4 (LTA4). Este leucotrieno é convertido em leucotrieno B4 (LTB4) nos macrófagos e neutrófilos, enquanto nos eosinófilos o LTA4 é transformado em leucotrieno C4 (LTC4). Os monócitos produzem os dois tipos de leucotrienos, LTB4 e LTC4.^{1,2}

Como foi dito atrás, o principal substracto para a síntese dos eicosanóides é o ácido araquidónico, ácido gordo prevalente na dieta e produzido “de novo” a partir de outros ácidos gordos n-6, principalmente o ácido linoleico (18:2n6).² Dado que as células inflamatórias não têm capacidade para sintetizar o 20:4n6 a partir do seu precursor, adquirem das lipoproteínas plasmáticas este e outros ácidos gordos de que necessitam. Como o 20:4n6 é um ácido altamente insaturado, o seu *pool* lipídico plasmático são, fundamentalmente, os fosfolípidos e os ésteres de colesterol, sendo a acumulação do 20:4n6 pelas células imunes dependente da captação dos lípidos das lipoproteínas; os monócitos adquirem os fosfolípidos das lipoproteínas de uma forma intacta, por endocitose, através de “receptores scavenger”.³

As células inflamatórias são induzidas a sintetizar os eicosanóides através de uma variedade de estímulos extracelulares, que incluem os próprios eicosanóides, a bradicinina, a angiotensina II e o estradiol, para além de uma varie-

dade de indutores inespecíficos actuando por intermédio da via do NFkB (factor nuclear de transcrição de genes inflamatórios). Todos estes estímulos pró-inflamatórios induzem a acção das fosfolipases e a libertação selectiva do 20:4n6 dos fosfolípidos membranares. A principal fosfolipase envolvida na produção dos eicosanóides é a fosfolipase A2, que cataliza a hidrólise dos fosfolípidos na posição sn-2; o ácido araquidónico, tal como outros ácidos gordos insaturados, é esterificado na posição sn-2 dos fosfolípidos.^{1,3} Como a hidrólise do 20:4n6 dos fosfolípidos das membranas, em resposta aos estímulos inflamatórios, ocorre na ausência da hidrólise de outros ácidos gordos, admite-se a existência de uma especificidade da fosfolipase A2 para determinados *pools* de fosfolípidos membranares ricos em ácido araquidónico.^{1,3}

A inflamação crónica é um forte factor de risco para a doença cardiovascular, embora os mecanismos subjacentes a esta associação estejam longe de estar completamente esclarecidos. De uma forma geral, a inflamação causa alterações a nível do metabolismo das lipoproteínas, que se traduzem em perfis lipoproteicos mais ou menos característicos; de entre as alterações mais constantes associadas à inflamação crónica está o aumento das VLDL.⁴⁻⁸ Sendo as lipoproteínas VLDL ricas em triglicérides e havendo um aumento destes lípidos durante a inflamação, tem-se procurado esclarecer se este aumento resulta de um exagero da síntese ou de uma redução do metabolismo. Alguns autores demonstraram aumento da lipogénese e uma reduzida *clearance* dos triglicérides em doentes portadores do HIV;^{4,9} os mesmos autores relacionaram estes efeitos metabólicos com as concentrações do interferon- γ (IF γ) e demonstraram que, no rato, baixas doses de lipopolissacárido (LPS) aumentam a lipogénese, a mobilização dos ácidos gordos dos adipócitos e reduzem o catabolismo hepático dos ácidos gordos.⁴⁻⁸ No mesmo animal, as citocinas inflamatórias TNF- α , IL-1, IL-6 e INF- α também provocaram aumento dos triglicérides plasmáticos, por aumento da lipogénese e da secreção das VLDL.⁴⁻⁸ A reduzida *clearance* das VLDL por redução da actividade da LPL, com aumento da sua permanência no plasma, conduz a um envelhecimento destas lipoproteínas e a uma maior susceptibilidade à oxidação.¹⁰

O colesterol LDL também sofre as influências da inflamação crónica; os seus níveis estão geralmente diminuídos, aumentando, no entanto, a concentração das suas subclasses mais pequenas e densas.^{4,8,11} Estas pequenas e densas partículas LDL (fenótipo B) são particularmente susceptíveis à oxidação e à internalização pelos macrófagos, através dos “receptores scavenger”.^{4,8,11} A corroborar esta hipótese está o facto das partículas LDL de hamsters tratados com LPS conterem mais dienos conjugados (um marcador da oxidação dos ácidos gordos polinsaturados) e serem mais susceptíveis à oxidação induzida pelo cobre do que as dos animais controlo.^{11,12} Tal como as VLDL, as LDL de animais estimulados com LPS têm maior concentração

de triglicerídeos e de colesterol livre e, talvez mais importante, vêm igualmente aumentada a sua concentração em esfingomiélinea.^{4,12-17}

A esfingomiélinea é um esfingolípido presente na membrana plasmática. A sua hidrólise, dependente da acção da esfingomiélinase endotelial induzida pelas citocinas inflamatórias e pelas LDL oxidadas, dá origem à ceramida. A ceramida é uma importante molécula lipídica transdutora de sinal, actuando como segundo mensageiro numa variedade de processos biológicos, tais como a proliferação e diferenciação celulares, a apoptose e diversas respostas inflamatórias e imunológicas.¹²⁻¹⁸ Multiplicam-se igualmente as evidências que atribuem à esfingomiélinase um papel predominante na aterosclerose, aumentando a agregabilidade das LDL, a retenção subendotelial e a sua internalização pelos macrófagos.¹³⁻¹⁹

O metabolismo das quilomicra altera-se igualmente nos processos inflamatórios e imunológicos. Em dez doentes do sexo feminino com lúpus eritematoso sistémico (LES), verificou-se acentuada redução da lipólise dos triglicerídeos das quilomicra, devida à baixa actividade da LPL. Os autores adiantam duas hipóteses para explicar este facto: a redução da LPL pelas citocinas inflamatórias TNF α , INF e IL1, ou a interferência dos autoanticorpos do LES com a acção enzimática.²⁰

Também as partículas de colesterol HDL, compostas essencialmente por fosfolípidos e ésteres de colesterol, sofrem alterações com a inflamação.⁴⁻⁸ Em modelos animais verifica-se uma redução das HDL em resposta à inflamação; no homem as concentrações do C-HDL estão diminuídas nos pacientes com desordens inflamatórias crónicas, como são o lúpus eritematoso sistémico e a artrite reumatóide, conferindo-lhes um maior risco cardiovascular.⁴⁻⁸ Uma diminuição das HDL também poderá ser responsável por um aumento da oxidação das LDL, dado que as HDL contêm enzimas que protegem da oxidação.^{4,12} Paralelamente às VLDL e às LDL, também as HDL de hamsters estimulados com LPS contêm maiores concentrações de esfingolípidos. Os efeitos da inflamação sobre os níveis e a composição das lipoproteínas HDL serão causadas por alterações na actividade de enzimas chave no metabolismo destas partículas. A lecitina colesterol aciltransferase (LCAT) transforma o colesterol livre, que é solúvel quase exclusivamente nos fosfolípidos, em colesterol esterificado, facilitando a internalização no núcleo das HDL; a conversão do colesterol na forma esterificada mantém igualmente o gradiente necessário para a passagem do colesterol livre das células para as partículas HDL, base do transporte reverso do colesterol.⁴⁻⁸ Outra enzima chave no metabolismo das HDL é a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP). Este enzima promove a permuta de lípidos entre as HDL e as VLDL e quilomicra, em que as primeiras fornecem colesterol esterificado e recebem triglicerídeos das segundas. Nas situações infecciosas e inflamatórias verifica-se, geral-

mente, redução da LCAT e da CEPT.⁴⁻⁸ Também em animais de experiência estimulados com LPS se demonstrou redução dos níveis da LCAT e da CEPT.^{21,22}

Todas estas alterações a nível da concentração e composição das diversas lipoproteínas plasmáticas, durante a infecção e a inflamação, poderão fazer parte de uma resposta imune do hospedeiro, numa autêntica reacção de fase aguda! A apoiar esta hipótese, está o facto das diversas lipoproteínas serem capazes de contrariar as acções do LPS e do ácido lipoteicoico (componente da membrana celular das bactérias gram-positivas e com semelhanças estruturais ao LPS); da manutenção, ou não, nos limites fisiológicos dos diversos enzimas e lipoproteínas resultará um efeito protector contra o agente agressor ou o desencadear da doença aterosclerótica.²³⁻²⁵

Todos os factos descritos acima mostram um estreito relacionamento entre os lípidos, o seu metabolismo e a inflamação, e têm dado origem a tentativas de alterar a evolução das doenças inflamatórias e auto-imunes, através da manipulação dos lípidos da dieta.

Os eicosanóides são potentes mediadores da inflamação, sendo produzidos a partir dos PUFA pela acção de enzimas específicos; assim, a modulação da produção dos eicosanóides pode ser tentada através de acções sobre a actividade enzimática ou alterando a concentração dos ácidos gordos que servem de substrato à produção destes mediadores inflamatórios. Enquanto os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) actuam a nível enzimático, as intervenções dietéticas têm como alvo principal o substrato lipídico. Os AINE, ao inibirem a COX, deixam completamente livre a LO, permitindo a produção do LTB₄, molécula fortemente inflamatória; por sua vez a manipulação dos ácidos gordos interfere com a produção, não só das prostaglandinas, mas também dos leucotrienos.

Apesar de alguns anos de investigação, não se conhece ainda que mudanças dos lípidos da dieta, e em que magnitude, são necessárias para produzir significativas alterações nos *pools* das membranas celulares; no entanto, diversos trabalhos têm conseguido resultados promissores.²⁶⁻³²

Os ácidos gordos eicosapentanoico (20:5n3) e docosaesanoico (22:6n3) são ácidos polinsaturados, encontrando-se essencialmente nos óleos de peixe. Os óleos de peixe têm recebido grande atenção como possível terapêutica de diversas patologias inflamatórias. A base para os eventuais efeitos anti-inflamatórios destes óleos será o seu alto teor em ácidos 20:5n3 e 22:6n3.²⁶⁻³² Particularmente, o 20:5n3 compete com o ácido araquidónico para incorporação nos *pools* membranares e posterior conversão em eicosanóides. Comparativamente ao ácido araquidónico, o ácido eicosapentanoico produz eicosanóides (prostaglandinas e leucotrienos) com fraca actividade inflamatória.^{3,26,27} O ácido docosaesanoico não compete directamente com o ácido araquidónico na síntese dos eicosanóides, mas aumenta as concentrações do 20:5n3 através de uma reacção de conversão,

embora outros mecanismos possam estar envolvidos nas suas actividades anti-inflamatórias.^{3,26,27} O conteúdo dos óleos de peixe em 20:5n3 e 22:6n3 varia entre 6-20% e 5-25%, respectivamente, sendo quase sempre mais ricos em 20:5n3. O ácido araquidónico também se encontra nos óleos de peixe, embora em concentrações inferiores às dos 20:5n3 e 22:6n3 (0 a 15%). Como se disse atrás, a conversão do ácido eicosapentanoico pela acção da COX e da LO origina produtos com muito menores propriedades inflamatórias. Assim, sob a acção da COX, o 20:5n3 produz a PGE3 que, embora posua acção inflamatória, é produzida em quantidades reduzidas; por outro lado a LO, ao actuar no 20:5n3, produz o LTB5, uma molécula com fraca actividade inflamatória intrínseca, mas com acção inibitória sobre a PGE2 e o LTB4.^{26,28}

Um outro ácido gordo com propriedades anti-inflamatórias é o ácido α -linolénico (18:3n3), que é um precursor dos ácidos gordos n-3, incluindo os polinsaturados de cadeia longa 20:5n3 e 22:6n3. A principal acção do 18:3n3 da dieta não é como inibidor directo do ácido araquidónico na cascata da inflamação, mas sim como substrato para a produção de 20:5n3 que, como se disse, apresenta significativas propriedades anti-inflamatórias. A intensidade da conversão do 18:3n3 em 20:5n3 depende essencialmente de outros constituintes da dieta, nomeadamente do ácido linoleico (18:2n6) que, ao duplicar a sua concentração de 4,7% para 9,3% das calorias totais, provoca uma diminuição em 50% da transformação do ácido linolénico em ácido eicosapentanoico.²⁶ Assim, ao aumentar o consumo do 18:3n3, é possível aumentar a concentração do 20:5n3 nos lípidos plasmáticos e, mais importante, nos fosfolípidos membranares dos neutrófilos, apresentando assim capacidades de modulação dos mecanismos inflamatórios.²⁶

Com base em estudos nutricionais, sabe-se que a alimentação humana evoluiu no sentido de um menor conteúdo em PUFA n-3 e um aumento compensador dos PUFA n-6. Se os nossos antepassados do paleolítico consumiam uma dieta em que a proporção entre os PUFA n-6 e n-3 era de aproximadamente 1-2:1, a actual dieta ocidental apresenta uma relação fortemente desfavorável aos n-3, de 20-30:1!^{26,33} Esta acentuada redução no consumo dos PUFA n-3 resulta de diversos factores, entre os quais o menor consumo de peixe, a produção industrial de animais alimentados com cereais ricos em n-6 e o facto de os próprios vegetais cultivados serem mais pobres em n-3 que os vegetais que se encontram na natureza.^{26,33} Um exemplo desta mudança dietética é o ácido α -linolénico, que é um produto da síntese dos ácidos gordos nas plantas, cujo consumo reduziu drasticamente com a moderna agricultura, sendo substituído pelo ácido linoleico. Como os ácidos gordos n-6 são precursores directos do ácido araquidónico, esta proporção na dieta moderna contribuirá certamente para o aumento da incidência das doenças cardiovasculares e auto-imunes.^{26,33}

Diversos ensaios clínicos e experimentais têm testado a

eficácia da composição dos ácidos gordos da dieta na progressão das doenças inflamatórias. O consumo de azeite numa população grega correlacionou-se de uma forma inversa com o risco de artrite reumatóide. Admite-se que esta relação inversa esteja associada à presença no azeite do ácido oleico (18:1n9) em altas concentrações, que, ao ser convertido em ácido eicosatrienoico (ETA) e, posteriormente, em leucotrieno A3 (LTA3), inibe eficazmente a síntese do LTB4.²⁸ O azeite, a principal gordura vegetal consumida na dieta mediterrânica, possui ainda outros ácidos gordos com importância reconhecida para os fenómenos inflamatórios, como são o 18:2n6 e o 18:3n3.

Em vários estudos em doentes com artrite reumatóide, em que se utilizaram suplementos de PUFA n-3 na forma de óleos de peixe, verificou-se uma evolução favorável da doença e, quando se avaliou a utilização dos AINE, houve uma redução da necessidade destes fármacos.³¹⁻³³ Resultados semelhantes obtiveram-se em doentes com artrite psoriática.³¹ Também na nefrite lúpica, os ácidos gordos n-3 têm revelado resultados promissores.^{29,30}

Do ponto de vista diagnóstico tem havido, igualmente, aplicação dos PUFA e dos seus metabolitos. O aumento da concentração do LTB4 (um metabolito do ácido araquidónico) no recto de doentes em fase remissiva de colite ulcerosa, antecedeu uma reactivação do processo inflamatório intestinal, e em doentes com patologia intestinal crónica verificou-se aumento da concentração dos ácidos gordos saturados e uma diminuição dos insaturados, no início da doença intestinal.^{34,35}

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar as acções anti-inflamatórias dos PUFA n-3. Um desses mecanismos poderá ser a redução da produção das citocinas inflamatórias. A apoiar esta hipótese, os óleos de peixe e os óleos vegetais ricos em ácido α -linolénico e oleico (óleo de linhaça e azeite, respectivamente) inibiram a produção do TNF- α , de IL-1 β , do LTB4 e do tromboxano A2, tanto em indivíduos saudáveis como em doentes com artrite reumatóide; o(s) agente(s) responsável por esta acção não foi ainda identificado, embora se admita ser o 20:5n3 o supressor destas citocinas inflamatórias.^{32,36-38}

Por outro lado, a ingestão de 20:5n3 e 22:6n3 aumenta a produção de diversas citocinas com fraca actividade inflamatória, como são o tromboxano A3, a prostaciclina (PGI3) e o LTB5.²⁶

Outra acção através da qual o 20:5n3 e o 22:6n3 suprimem a inflamação será pela inibição da expressão e apresentação dos antigénios de superfície, nomeadamente do HLA-DR, CD-58, ICAM-1 e proto-oncogenes, em células humanas e do rato. A redução da expressão do ICAM-1, molécula de adesão intercelular, conduz a uma menor activação das células T helper, da produção de citocinas inflamatórias e dos anticorpos pelas células B.³⁹⁻⁴¹

Por último, é sabido que os radicais livres de oxigénio estão envolvidos nos processos inflamatórios, sendo res-

ponsáveis pela degradação tecidual associada à inflamação crónica.¹² Os óleos da dieta ricos em 18:2n6 exacerbam este estado pró-oxidante, aumentando a concentração dos radicais livres de oxigénio, enquanto os óleos de peixe aumentam a concentração de enzimas anti-oxidantes (superóxido dismutase e glutatona-peroxidase); estas acções, que se admite estarem na dependência do 20:5n3 e do 22:6n3, verificaram-se em animais de experiência e em humanos com lúpus eritematoso sistémico.²⁶

Conclusões

A infecção e a inflamação produzem alterações das lipoproteínas plasmáticas, alterações estas que podem ser integradas numa resposta de fase aguda. A hipertrigliceridemia, que acompanha as reacções inflamatórias, resulta de um aumento da produção e redução do metabolismo das VLDL. Assiste-se igualmente ao enriquecimento das LDL em triglicéridos e esfingolípido, tornando-se mais pequenas e densas com maior susceptibilidade à oxidação. Também as HDL vêm reduzidos os seus níveis plasmáticos e alterada a sua composição, perdendo algum do seu potencial antiaterogénico, nomeadamente no transporte reverso do colesterol e protecção antioxidativa.

Todas estas alterações estarão, muito provavelmente, envolvidas na associação que existe entre a infecção, a inflamação e a aterosclerose.

Por outro lado, é sabido que o metabolismo dos ácidos gordos insaturados dá origem aos prostanóides e leucotrienos, substâncias envolvidas nos mecanismos inflamatórios. Assim, têm surgido várias tentativas de, através do enriquecimento da dieta em ácidos gordos n-3 relativamente aos n-6, alterar de forma positiva a evolução de determinadas doenças inflamatórias e imunológicas. Esta manipulação dietética prende-se com o facto de os ácidos gordos n-3 originarem eicosanóides com muito menor actividade inflamatória ou mesmo com acção anti-inflamatória, comparativamente aos ácidos gordos n-6.

A mudança radical da dieta humana, com predomínio franco dos ácidos gordos polinsaturados n-6 relativamente à dieta dos nossos antepassados, será muito provavelmente, uma das razões para o aumento da doença cardiovascular verificado nos países ocidentais.

Bibliografia

- Robinson D, Section 2, Evaluation, signs and symptoms-Inflamation. In : Klippel J, Dieppe P, Rheumatology, Mosby, London Edinburgh, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2000, 1.1.1-1.11.8
- German J, Dillard C, Whelan J. Biological effects of dietary arachidonic acid. *J. Nutrition* 1995; 126:1076S-1080S.
- Watkins S, German J, Shoenfeld Y, Gershwin M. II Pathogenic Immune Mechanism of Atherosclerosis – Lipids and Immunity. In: Shoenfeld Y, Harats D, Wick G. *Atherosclerosis and Autoimmunity*. Elsevier Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Singapore, Tokyo. 2001;29-114
- Khovidhunkit W, Memon R, Feingold K et al. Infection and inflam-

- mation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *The Journal of Infectious Diseases*. 2000;181 (Suppl 3) : S462-72
- Ilowite N. Hyperlipidemia and the rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 1996; 8:455-458.
- Ilowite N. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:Suppl 58: 15-19
- Bruce I, Urowitz M, Gladman D, et al. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:2137-438
- Bruce I, Gladman D, Urowitz M. Detection and modification of risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus: A quality improvement study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1998; 16:435-440.
- Hellerstein M, Grunfeld C, Wu K et al. Increased de novo hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:559-565.
- Walzem R, Watkins S, Frankel E, et al. Older plasma lipoproteins are more susceptible to oxidation: A linking mechanism for the lipid and oxidation theories of atherosclerotic cardiovascular disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 7460-7464.
- Chait A, Brazg R, Tribble D, et al. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *The American Journal of Medicine* 1993;94: 350-356
- Memon A, Staprans I, Noor M, et al. Infection and inflammation induce LDL Oxidation in vivo. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2000;20 (6):1536-1542
- Marathe S, Schissel S, Yellini M, et al. Human vascular endothelial cells are a rich and regulatable source of secretory sphingomyelinase. *The Journal of Biological Chemistry* 1998; 273 (7): 4081-4088
- Memon R, Holleran M, Moser H, et al. Endotoxin and cytokines increase hepatic sphingolipid biosynthesis and produce lipoproteins enriched in ceramides and sphingomyelin. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1998; 18 (8): 1257-1265
- Schissel S, Jiang X, Tweedl-Hardman J, et al. Secretory sphingomyelinase gene, can hydrolyse atherogenic lipoproteins at neutral pH. *The Journal of Biological Chemistry* 1998; 273 (5): 2738-2746
- Schissel S, Keesler G, Schuchman E, et al. The cellular trafficking and zinc dependence of secretory and lysosomal sphingomyelinase, two products of acid sphingomyelinase gene. *The Journal of Biological Chemistry* 1998;273 (29):18250-18259
- Schissel S, Schuchman E, Williams K, et al. Zn²⁺ stimulated sphingomyelinase is secreted by many cell types and is a product of the acid sphingomyelinase gene. *The Journal of Biological Chemistry* 1996; 271 (31): 18431-18436
- Goldkorn T, George J, Lavrentiadou S, et al. II Pathogenic Immune Mechanism of Atherosclerosis – Ceramide pathway and apoptosis in autoimmunity and atherosclerosis. In: Shoenfeld Y, Harats D, Wick G. *Atherosclerosis and Autoimmunity*. Elsevier Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Singapore, Tokyo. 2001;29-114
- Schissel S, Tweedl-Hardman J, Rapp J, et al. Rabbit aorta and human atherosclerotic lesions hydrolyze the sphingomyelin of retained low-density lipoprotein. *J. Clin. Invest.* 1996; 98(6):1455-1464
- Borba E, Bonfa E, Vinagre C, et al. Chylomicron metabolism is markedly altered in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43 (5):1033-1040
- Ly H, Francone O, Fielding C, et al. Endotoxin and TNF lead to reduced plasma LCAT activity and decreased hepatic LCAT mRNA levels in Syrian hamsters. *Journal of Lipid Research* 1995; 36:1254-1263
- Hardardóttir I, Moser A, Fuller J, et al. Endotoxin and cytokines decrease serum levels and extra hepatic protein and mRNA levels of cholesteryl ester protein in Syrian hamsters. *The Journal of Clinical Investigation* 1996; 97(11): 2585-2592
- Lamping N, Dettmer R, Schroder N, et al. LPS-binding protein mice from septic shock caused by LPS or Gram-negative bacteria. *J. Clin. Invest.* 1998; 101(10): 2065-2071
- Grunfeld C, Marshall M, Shigenaga J, et al. Lipoproteins inhibit ma-

- crophage activation by lipoteichoic acid. *Journal of Lipid Research* 1999; 40: 245-252
25. Feingold K, Hardardottir I, Memon R, et al. Effect of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum lipoprotein in Syrian hamsters. *Journal of Lipid Research* 1993; 34: 2147-2158
 26. Simopoulos A. Essential fatty acids in healthy and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(suppl): 560S-569S
 27. Woods K, Thien K, Abramson J. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma. The cochrane database of systemic reviews. The Cochrane Library, Copyright 2001; Volume (Issue 3) (no page)
 28. Linos A, Kaklamani V, Kaklamani E, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr* 1999; 70:1077-1082
 29. Hall A, Parbtani A, Clark W, et al. Abrogation of MRL/lpr lupus nephritis by dietary flaxseed. *American Journal of Kidney Diseases* 1993; 22(2):326-332
 30. Clark W, Parbtani A, Huff M, et al. Flaxseed : A potential treatment for lupus nephritis. *Kidney International* 1995; 48:475-480
 31. Belch J, Hill A. Evening primrose oil and borage oil in rheumatoid conditions. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 352S-356S
 32. Kremer J, Lawrence D, Jubiz W, et al. Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 33(6):810-820
 33. James M, Gibson R, Cleland L. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 343S-348S
 34. Lauritsen K, Laursen L, Bukhave K. Use of colonic eicosanoid concentration as predictors of relapse in ulcerative colitis: double blind placebo controlled study on sulphalazine maintenance treatment. *Gut* 1988; 29: 1316-1321
 35. Esteve M, Navarro E, Klasseen J, et al. Plasma and mucosal fatty acid pattern in colectomized ulcerative colitis patients. *Digestive Diseases and Sciences* 1998; 43(5):1071-1078
 36. Arend W, Dayer J. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1995; 38(2): 151-160
 37. Caughey G, Mantzioris E, Gibson R, et al. The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1 β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:116-122
 38. Endres S, Ghorbani R, Kelley V, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *The New England Journal of Medicine* 1989; 320 (5):265-271
 39. Hughes D, Pinder A. n-3 Polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):357S-360S
 40. Hughes D, Southon S, Pinder A. (n-3) Polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes in vitro. *J. Nutr.* 1996; 126:603-610
 41. Fernandes G, Bysani C, Venkatraman J. Increased TGF- β and decreased oncogene expression by ω -3 fatty acids in the spleen delays onset of autoimmune disease in B/W mice. *Journal of Immunology* 1994;152:5979-5987