

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Graduação em Nutrição**

**Jaqueline Driemeyer Correia**

**Modulação Dietética das Paraoxonases:**  
**Revisão de estudos em humanos**

Porto Alegre, Dezembro de 2009

**Jaqueline Driemeyer Correia**

**Modulação Dietética das Paraoxonases:  
Revisão de estudos em humanos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para aquisição do título de Nutricionista.

Orientador: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ingrid Dalira Schweigert

Colaborador: Nut. Ms. Bianca Alves

Porto Alegre, Dezembro de 2009

**Jaqueline Driemeyer Correia**

**Modulação Dietética das Paraoxonases:  
Revisão de estudos em humanos**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial para aquisição do título de Nutricionista do Curso de Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em [www.sabi.ufrgs.br](http://www.sabi.ufrgs.br)

**Aprovado com conceito A  
pela Banca Examinadora em 14.01.2010**

**BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>ª</sup> Ms. GABRIELA CORRÊA SOUZA  
Prof<sup>ª</sup> Ms. CAROLINA GUERINI DE SOUZA

## **RESUMO**

## **SUMÁRIO**

1. INTRODUÇÃO.....	6
1.1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....	6
1.2 HDL e PARAOXONASE .....	7
1.3 PON 1 .....	11
1.4 PON 2 .....	13
1.5 PON 3 .....	14
2. JUSTIFICATIVA .....	15
3. OBJETIVOS .....	15
4. METODOLOGIA.....	16
4.1 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	17
5.1 O PAPEL DA DIETA NA ATIVIDADE DAS PARAOXONASES .....	18
5.2 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO .....	19
5.3 ENSAIOS CLÍNICOS.....	22
5.4 REVISÕES .....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	38
APÊNDICE .....	45
Ficha de análise .....	45

## RESUMO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de 1/3 das mortes no Brasil. As lesões vasculares, que acompanham essas doenças, são associadas intrinsecamente ao processo inflamatório endotelial. Recentes trabalhos têm mostrado que a paraoxonase (PON), devido a sua ligação ao perfil lipídico e seu efeito protetor através do potencial antioxidante do HDL, estaria diretamente ligada à redução de fatores de disfunção endotelial protegendo contra a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Alterações na atividade da PON têm sido relatadas conforme modificações alimentares. Tal relato levanta a hipótese de uma possível modulação dietética dessa enzima. Assim, se propôs esta revisão estruturada da literatura buscando elucidar os mecanismos pelos quais a dieta poderia modular a PON, com finalidade de ampliar conhecimentos dirigidos ao tratamento e prevenção das doenças cardiovasculares por meio de terapêutica dietética. A revisão foi realizada utilizando os bancos de dados *Medline* e *Lilacs* abrangendo artigos publicados até maio de 2009. Foram encontrados 123 artigos e selecionados 28 estudos que relacionam a PON à dieta. Assim, embasado em todos os estudos descritos, acredita-se que a atividade da paraoxonase é modificada através de fatores dietéticos, especialmente o consumo de ácidos graxos, sendo os poliinsaturados e os monoinsaturados os maiores responsáveis pelo aumento da atividade enzimática. Porém, os mecanismos pelos quais ocorre essa modulação, a quantidade diária de consumo para surtir um efeito preventivo da aterosclerose e os motivos pelos quais alguns estudos não encontram tal efeito ainda são desconhecidos.

Palavras-chave: Paraoxonase. Modulação dietética. Estresse oxidativo

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

As doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de 1/3 das mortes no Brasil e representaram a terceira causa de internações no sistema único de saúde (SUS) com 1.156.136 hospitalizações em 2007 (BOCCHI *et al*, 2009), sendo geralmente associadas às dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes mellitus (MARTINS *et al*, 1993). As lesões vasculares que acompanham essas doenças estão associadas intrinsecamente ao processo inflamatório endotelial e, portanto, à aterosclerose (BAHIA *et al*, 2006).

Há na literatura muitos estudos clínicos e epidemiológicos que relacionam fortemente a diminuição da concentração plasmática da lipoproteína de alta densidade (HDL) ao desenvolvimento de disfunção endotelial e, conseqüentemente, à doença arterial coronariana (DAC). Uma baixa concentração da HDL circulante é um fator de risco independente para DAC e auxilia no aumento de eventos mórbidos como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo no miocárdio (IAM). Esse efeito também é observado na síndrome metabólica que inclui resistência à insulina, intolerância à glicose e hipertensão arterial (LIMA *et al.*, 2006; PUK, 2007).

Concomitantemente, um aumento das concentrações plasmáticas das lipoproteínas aterogênicas, incluindo a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e a lipoproteína de baixa densidade (LDL), está freqüentemente atrelado à diminuição da concentração da HDL. Além disso, modificações oxidativas da VLDL e LDL exercem um papel fundamental na patogênese da aterosclerose (LIMA *et al.*, 2006; PUK, 2007; FUJISAWA *et al.*, 2008).

Desta forma, inúmeros tratamentos e condutas nutricionais visam promover o aumento dos níveis do colesterol HDL (HDLc) em pacientes que possuem níveis abaixo de 40 mg/dL e a redução dos altos níveis do colesterol LDL (LDLc) como uma forma de prevenção das doenças vasculares, tendo a , portanto, um grande impacto no metabolismo dessas lipoproteínas. Um aumento de 2% na ingestão energética a partir de ácidos graxos *trans* é associado a um aumento de 25% de risco de doenças vasculares (OOMEN *et al*, 2001). E alguns estudos relatam que um aumento de 2% no HDLc está associado a um decréscimo de 2 a 4% no risco cardiovascular (VAN DER GAAG *et al*, 1999). Uma substituição de

aproximadamente 9% da energia de gordura saturada por gordura *trans* pode causar uma redução no HDLc em 0,39mmol/l e causar insuficiência da vasodilatação fluxo mediada. Já quando se trata de gorduras saturadas, é necessário um consumo maior que 2% para um aumento no risco, mas o efeito da gordura saturada no LDLc é semelhante ao da gordura *trans* (DE ROOS *et al*, 2002a).

Além disso, a suscetibilidade do LDLc à oxidação depende, em parte do seu teor de ácidos graxos monoinsaturados e poliinsaturados (MUFA e PUFA), bem como do seu conteúdo de antioxidantes endógenos, principalmente vitamina E, tida como um dos principais antioxidantes entre aqueles presentes nessa lipoproteína e considerada a primeira linha defesa contra a oxidação (CHERKI *et al*, 2005). Por outro lado, há um possível efeito pró-oxidante dos PUFAS, já que dietas experimentais, ricas em ácidos graxos poliinsaturados, podem aumentar a peroxidação lipídica, sendo previamente relacionadas a formações de aductos no DNA (Kleemola *et al*, 2002).

A restrição de calorias também reflete em mudanças metabólicas que reduzem os fatores de risco cardiovascular, como melhoras no perfil glicêmico, na resistência à insulina e na queda dos triglicerídeos séricos (OBATA *et al*, 2003), sendo, portanto, a alimentação um dos fatores ambientais envolvidos no tratamento que possui um grande impacto no prognóstico (TOMAS *et al*, 2001).

Já o tratamento com fármacos, estatinas por exemplo, reduzem em 30% o risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Assim sendo, impedir os outros 70% exige mais do que apenas o uso de fármacos, sendo que os cuidados dietéticos através do uso de antioxidantes e agentes antiinflamatórios poderiam ser de grande importância na redução do risco de desenvolver eventos cardiovasculares (ROCK *et al*, 2008).

## 1.2 HDL e PARAOXONASE

A HDL possui a mais longa meia-vida das lipoproteínas e dependendo da sua composição (conteúdo lipídico e protéico) e do seu tamanho, pode ser dividida em quatro subclasses: HDL<sub>1</sub>, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> e HDL<sub>4</sub>, sendo a HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> as mais presentes no plasma (PUK, 2007). Essas, ainda podem ser divididas conforme a presença das apolipoproteínas AI (apoA-I) e AII (apoA-II), sendo a apoA-I mais presente na HDL<sub>2</sub> e a apoA-II mais presente na HDL<sub>3</sub> (WANG, BRIGGS; 2004). Tem sido sugerido que a HDL<sub>2</sub> seria a fração mais

protetora, sendo que o exercício físico, provoca uma menor transformação da HDL<sub>2</sub> em HDL<sub>3</sub> mantendo a HDL<sub>2</sub> mais tempo o plasma. Entretanto, evidências de estudos prospectivos e longitudinais são ainda conflitantes, alguns estudos chegaram a concluir que ambas as frações seriam protetoras (Zanella *et al*, 2007).

Além disso, é conveniente lembrar que, na parede arterial e no plasma, existe a inter-conversão entre HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub> (figura 1): de HDL<sub>3</sub> para HDL<sub>2</sub> participam a proteína de transferência de fosfolípide (PLTP) e a lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), e de HDL<sub>2</sub> para HDL<sub>3</sub> participam a lipase hepática (LH) e a proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP, glicoproteína produzida no fígado) (FORTI, DIAMENT, 2007).

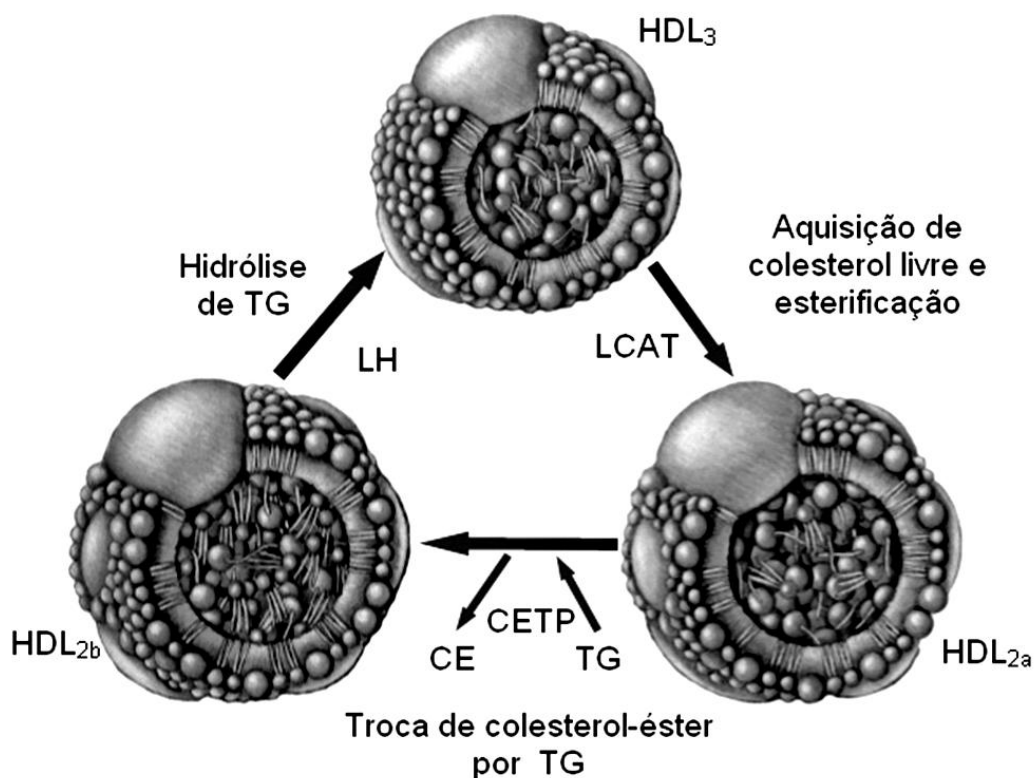


Figura 1. Inter-conversão das frações HDL<sub>2</sub> e HDL<sub>3</sub>. HDL = lipoproteína de alta densidade; TG = triglicerídeos; LH = lipase hepática; LCAT = lecitina colesterol aciltransferase; CETP = proteína de transferência do colesterol esterificado; CE = colesterol esterificado (FORTI, DIAMENT, 2007).

Assim, a importância das subclasses do HDLc se deve ao fato de que conforme a sua composição o potencial protetor do HDLc será alterado, além disso, cada apolipoproteína está vinculada a propriedades específicas da HDL conforme resume o quadro 1.



**Quadro 1: Funções das apolipoproteínas da HDL**

<b>Proteína</b>	<b>Função</b>
Apolipoproteína A-I	Lipoproteína estrutural da HDL representa o maior componente protéico dessa partícula. É responsável por ativação da LCAT, estimulação do efluxo do colesterol e ligação aos receptores da HDL (SR-BI, ABCA-1). Associada à ação antioxidante.
Apolipoproteína A-II	Modula a atividade da LCAT, CETP e LH. Possui ação antioxidante
Apolipoproteína A-IV	Ativação da LCAT, modulação da lipase lipoprotéica e estimulação do efluxo de colesterol
Apolipoproteína E	Ligante dos receptores de ApoE
Apolipoproteína F	Inibição da CETP
Apolipoproteína J	Clusterina participa da função da PON-1

LCAT: Colesterol aciltransferase; SR-BI: Receptor scavenger classe B tipo I; ABCA-1: ATP-binding cassette Transporter A1; CETP: Proteína transportadora de éster de colesterol; LH: Lipase Hepática; PON1: Paraoxonase 1 (LIMA *et al* 2006- Modificado).

É consenso que é devido a sua propriedade de transporte de lipídios dos tecidos para o fígado (transporte reverso) que o HDLc promove um dos seus principais efeitos protetores. Porém, outras ações dessa lipoproteína têm sido relatadas e demonstram sua importância nos mecanismos de proteção do HDLc. Entre esses mecanismos se encontra a proteção antioxidante, a mediação do efluxo de colesterol, a inibição da expressão de moléculas de adesão celular, a ativação de leucócitos, a indução da produção de óxido nítrico (NO), a regulação da coagulação sanguínea e da atividade plaquetária (LIMA *et al* 2006).

Em relação a sua proteção antioxidante, já foi demonstrado que o HDLc previne as modificações oxidativas do LDLc tanto *in vitro* quanto *in vivo*, sendo a oxidação do LDLc e a formação de células espumosas através da captação do LDLc oxidado por macrófagos o processo primordial da aterosclerose (MACKNESS *et al*, 1993; KLIMOV *et al*, 1993).

O principal mecanismo pelo qual o HDLc inibe a formação do LDLc oxidado é através da hidrólise enzimática dos hidroperóxidos dos fosfolipídios. A paraoxonase (PON) e o fator ativador de plaquetas acetil-hidrolase são as enzimas responsáveis pelo papel

antioxidante e antiinflamatório do HDLc (KLEEMOLA *et al*, 2002) sendo a PON a enzima que confere o maior potencial antioxidante do HDLc reduzindo a acumulação dos produtos de peroxidação lipídica (MACKNESS *et al.*, 1991). Estudos *in vitro* mostraram que a PON pode reduzir os produtos de peroxidação lipídica durante a oxidação do LDLc e ainda confere uma proteção ao HDLc no processo de aterosclerose (DEAKIN *et al*, 2004; CALABRESI *et al*, 2004).

Para que ocorra a reação é necessário que haja interação entre a PON e os lipídios oxidados, atualmente, existem duas prováveis hipóteses que explicam o mecanismo de proteção da PON vinculada ao HDLc: a primeira hipótese relata que durante a interação HDLc-LDLc a PON seja difundida e promova a sua ação antioxidante e a outra hipótese, mais provável, é que os lipídeos oxidados do LDLc sejam captados pelo HDLc e após sua captação ocorra a ação da PON (JAMES, DEAKIN 2004).

A paraoxonase é uma esterase cálcio-dependente sintetizada e secretada no fígado - sendo necessários dois átomos de cálcio para seu funcionamento: um para a estabilização da estrutura da enzima e outro para a atividade catalítica – e liga-se fortemente a sub-fração do HDLc que contém a apoA-I e apoJ. (KLEEMOLA *et al*, 2002; MACKNESS *et al.*, 1991). A PON não está presente em lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ou em lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), indicando uma interação específica com HDL, talvez pela sua associação específica com apoA-I (BLATTER *et al*, 1993).

A família gênica da paraoxonase está localizada no cromossomo sete e é composta por três genes que estão localizados adjacente - PON1, PON2 e PON3 - que compartilham 70% da sua sequência de nucleotídeos, sendo, portanto, muito semelhantes (PRIMO-PARMO *et al*, 1996).

A função precisa de todas as paraoxonases em nosso organismo ainda não é totalmente elucidada, mas, sabe-se que tanto PON1 quanto a PON3 são localizadas no HDL colesterol e ambas possuem uma região N-terminal extremamente hidrofóbica (ADKINS *et al*, 1993) que permite se ancorar com lipídeos HDL.

Já em relação à PON2, há evidências que pode estar associada à nefropatia diabética, tanto no diabetes tipo 1, quanto no tipo 2 modulando o papel dos lipídios como fator de risco ou progressão para nefropatia (VILAR, 2006).

Em humanos, a atividade da paraoxonase sérica aumenta do nascimento até 15-25 meses de vida, quando alcança um nível que é determinado pelo polimorfismo da região regulatória 5', fatores ambientais e genéticos individuais. No adulto, os níveis são estáveis e nenhuma alteração significativa tem sido observada com o aumento da idade (PLAYFER,1977 apud FAGGIOTI 2003). Porém, substâncias químicas ambientais, indutores enzimáticos, estados patológicos e fisiológicos, dieta e estilo de vida, têm demonstrado afetar significativamente a atividade enzimática da paraoxonase (COSTA, 2003).

### 1.3 PON 1

A paraoxonase-1 (PON1) foi a primeira enzima da família a ser descoberta em 1946 sendo, portanto, a mais estudada. No entanto, o interesse pela enzima aumentou somente em 1991 quando Mackness *et al* a associaram pela primeira vez à doença cardiovascular.

Posteriormente, estudos começaram a demonstrar que a atividade de PON1 é menor em pacientes com doença carotídea, doença coronariana e infarto do miocárdio (JARVIK *et al*, 2002) sendo, assim, relacionada ao risco de doença cardíaca (TOMAS *et al* ,2001).

Mais de 160 polimorfismos já foram descritos no gen da PON1 (MASELLI, 2007). Entretanto, a base dos polimorfismos conhecidos baseia-se em uma mutação que faz com que sua atividade seja parcialmente determinada geneticamente: o polimorfismo da posição 192. As duas aloenzimas originadas desse polimorfismo terão suas atividades relativas conforme o substrato empregado, sendo que a glutamina nessa posição confere uma baixa atividade enzimática (genótipo QQ) e uma arginina na posição 192 confere uma alta atividade enzimática (genótipo RR) para os substratos paraoxon e fenitroxon. Já para o substrato diazoxon a aloenzima Q apresenta uma oxidação mais rápida (TOMAS *et al* ,2001; MASELLI, 2007). Paraoxon, fenitroxon e diazoxon são todos compostos organofosforados utilizados nas reações de espectrofotometria para se mensurar a atividade da Paraoxonase. O Paraoxon é o mais comumente utilizado, a PON o converte em p-nitrofenol, um composto de cor amarela que é mensurado através do espectrofotômetro em um comprimento de luz de 405nm, o genótipo está associado à velocidade de oxidação do paraoxon como referido.

Outro polimorfismo bastante referenciado é o da posição 55, onde há a troca de uma leucina (L) por metionina (M), sendo que o alelo L confere a propriedade de hidrólise do paraoxon mais rápida, semelhante ao alelo R do polimorfismo 192 (NUS *et al*, 2007).

Diferenças marcantes na distribuição polimórfica da paraoxonase são observadas, em populações humanas, em função da origem étnica dos indivíduos, chegando a variações de magnitude de 10 a 40 vezes (maior ou menor). Observa-se que nas populações europeia (caucasianas) e americana de origem caucasiana 45% pertencem ao A (Q), 12% ao B (R) e o restante ao AB (QR), enquanto que nenhum polimorfismo foi encontrado em africanos, orientais e índios americanos (FAGGIONI, 2003; MASELLI, 2007).

Controversamente, a atividade PON1 (atividades para hidrólise de paraoxon e para lipídios oxidados) pode ser inibida por estresse oxidativo, e o grau de inibição depende do polimorfismo PON1R192Q (TOMAS *et al*, 2001). *In vitro* o polimorfismo representa 73% a 76% da variação da atividade de hidrólise de PON1 para paraoxon (atividade POase) e 12% para 25% da variação na atividade de hidrólise de diazoxon (atividade DZOase) (JARVIK *et al*, 2002) e ao que parece a aloenzima R é supostamente mais facilmente danificada e oferece a pior proteção contra oxidação do que a aloenzima Q (TOMAS *et al*, 2001).

No entanto, uma meta-análise utilizando todos os 43 estudos disponíveis de R192Q e L55M não foi capaz de demonstrar uma forte associação entre cada um dos polimorfismos e DAC. Isso sugere que a ligação entre a genética da PON1 e DAC é, na melhor das hipóteses, fraca (WHEELER *et al*, 2004). É provável que outros fatores, tais como a grande variação inter-individual no soro da atividade e concentração da PON1 tenham um papel significativo protetor da mesma contra DAC. Além disso, fatores como a dieta, o fumo, uso de estatinas e terapia de reposição hormonal alteram os níveis de paraoxonase-1, podendo agir como protetores contra DAC, como resume a figura 2 (JARVIK *et al*, 2002; FERRÉ *et al*, 2003; COSTA, 2005).

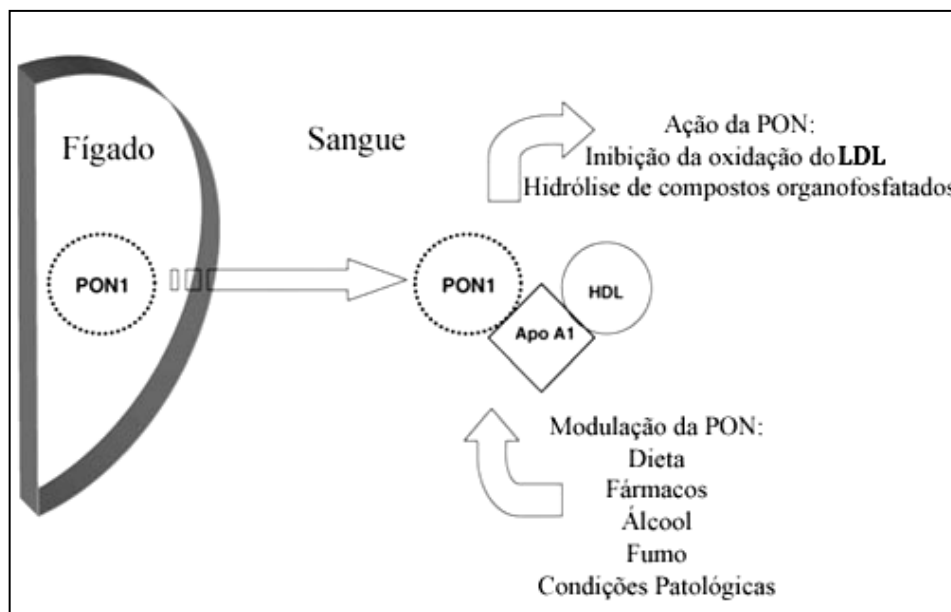


Fig 2.Efeitos biológicos e modulação da PON 1 (Modificado COSTA, 2005)

Assim, os polimorfismos das paraoxonases parecem possuir apenas uma contribuição fraca na alteração da sua atividade, portanto, acredita-se que o genótipo da PON1 contribui apenas com um pequeno grau de proteção contra a aterosclerose (MACKENESS *et al* 2002).

#### 1.4 PON 2

A literatura a respeito da PON2 ainda é limitada. Estudos associaram a baixa atividade da PON 2 ao risco de desenvolver doença cardiovascular, aumento de glicemia plasmática e a nefropatia diabética (SANGHERA *et al*, 1998; PINIZZOTTO *et al*, 2001; KAO *et al*, 2002).

Sabe-se que a PON2 é expressa em uma variedade de tecidos, incluindo pâncreas coração, cérebro, fígado, rim, pulmão e testículos. Embora o papel fisiológico do produto do gene da PON2 ainda seja parcialmente desconhecido, a sua distribuição nos tecidos sugere um papel exclusivo, além disso, possui propriedades antioxidantes semelhantes a PON1, mesmo que seja ausente no plasma. (PRIMO-PARMO *et al*, 1996; MASELLI, 2007).

Células que possuem PON2 são menos capacitadas para oxidar o LDLc e apresentam menor estresse oxidativo, assim, devido a sua ampla distribuição e aos dados obtidos de estudos, acredita-se que a PON2 seja responsável por atuar no estresse oxidativo intracelular e/ou localizado protegendo as células e tecidos do dano oxidativo. Também já foi

demonstrado que sob estresse oxidativo o mRNA da PON2 bem como a sua atividade se elevam de maneira significativa (MASELLI, 2007; REDDY, *et al*, 2008).

Além disso, o HDLc isolado de ratos deficientes em PON2 é mais inflamatório e menos hábil na proteção contra a atividade quimiotática induzida por LDLc oxidado (REDDY, *et al*, 2008).

### 1.5 PON 3

A PON3 é a enzima menos estudada da família das paraoxonases, e até onde se sabe possui propriedades semelhantes a PON1, tanto na estrutura quanto na atividade: encontra-se associada ao HDLc sendo ausente no LDLc e apresenta três resíduos de cisteína, sendo, no entanto, menos abundante do que a PON1 (MASELLI, 2007).

A PON3 tem um efeito ateroprotetor, protegendo o LDLc contra a oxidação. Inclusive, a PON3 não só previne a formação do LDLc oxidado como também o inativa e inibe a atividade de indução quimiotática dos monócitos realizada pelo LDLc oxidado (SHIH *et al*, 2007). Mas, o mecanismo pelo qual a PON3 reduz os hidroperóxidos de lipídios e modula as propriedades das lipoproteínas não está esclarecido (REDY, 2008).

Além disso, a expressão da PON3, diferentemente da PON1, não é afetada nas células hepáticas (HepG2) por fosfolipídios oxidados provindos de uma dieta rica em gordura, *in vitro* (REDDY *et al*, 2001).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Há relatos de que os hábitos alimentares, nomeadamente a quantidade de gordura alimentar, podem afetar a atividade das paraoxonases. No entanto, pouco se sabe sobre a associação entre dieta e atividade da PON, havendo, além disso, discrepâncias entre os estudos.

## **3. OBJETIVOS**

Revisar a literatura em busca de uma melhor compreensão sobre a modulação dietética, especialmente a ingestão de lipídios, e as paraoxonases.

## 4. METODOLOGIA

A revisão estruturada foi realizada nas bases *Medline* e *Lilacs* e abrangeu todos os artigos publicados até maio de 2009 nos seguintes idiomas: Língua portuguesa, inglesa, espanhola.

Os descritores utilizados foram os seguintes: *PON1 protein, human* [Substance Name], *PON2 protein, human* [Substance Name], *PON3 protein, human* [Substance Name] ou *Paraoxonase e Diet* [Mesh], *Diet Therapy* [Mesh], *Fatty Acids, Omega-6* [Mesh], *Fatty Acid* ou *Omega-3*[Mesh]

### 4.1 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos, inicialmente, todos os resumos que:

- 1) Não apresentavam uma relação direta de associação das paraoxonases a modulação dietética;
- 2) Eram escritos em idiomas diferentes dos definidos na revisão.

Após essa primeira exclusão, os artigos selecionados foram novamente analisados, segundo a ficha de análise (Apêndice I) e foram excluídos aqueles que:

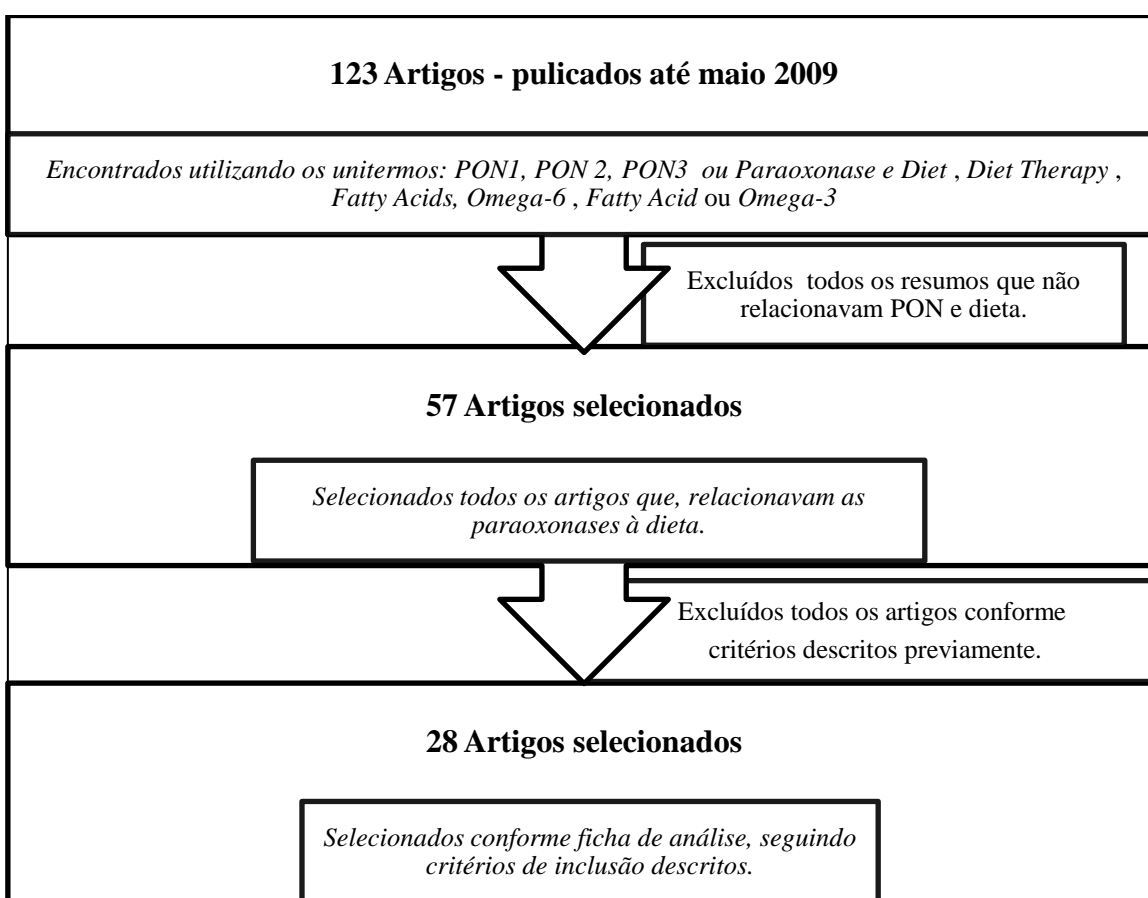
- 1) Eram estudos experimentais com modelo animal ou estudos *in vitro*;
- 2) Foram publicados em revistas com um *qualis* CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) inferior a B2;
- 3) Apresentavam erros metodológicos que interferiam de forma significativa no resultado (exemplos: Viés de aferição; Viés de confusão).

As considerações acerca da metodologia de estudos incluídos serão feitas a seguir na presente revisão.



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 123 resumos. Desses foram selecionados 57 artigos que relacionavam dieta e as paraoxonases e, após preenchimento da ficha de análise, foram excluídos 28 artigos de estudos experimentais (modelos animais e *in vitro*) e 1 editorial. Assim, restaram 28 artigos, que relacionavam PON e controle dietético através de lipídios e controle dietético da PON através de outras fontes alimentares, conforme esquematiza o organograma abaixo.



## 5.1 O PAPEL DA DIETA NA ATIVIDADE DAS PARAOXONASES

Inúmeros estudos descrevem os fatores de risco envolvidos na etiologia da doença cardiovascular aterosclerótica. Entre os fatores de risco considerados de maior importância destacam-se a hipertensão arterial, as dislipidemias, a obesidade, o diabetes mellitus e alguns hábitos relacionados ao estilo de vida, como dieta rica em calorias, gorduras saturadas, colesterol e sal, consumo de bebida alcoólica, tabagismo e sedentarismo. A alimentação, dentre os fatores descritos, exerce um papel chave, pois também está presente na etiologia das dislipidemias, obesidade e pode agir como agravante do diabetes mellitus e hipertensão arterial (CERVATO *et al*, 1997).

Compartilhando essa afirmação, o *National Cholesterol Education Program* (NCEP), a *American Heart Association* (AHA), a Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Cardiologia têm assinalado a fundamental implicação da dieta no risco cardiovascular (CASTRO *et al*, 2004).

Assim, a dieta habitual parece ser um elemento fundamental de análise dos determinantes da susceptibilidade para a aterosclerose e doenças isquêmicas do coração (CERVATO *et al*, 1997), existindo um sinergismo entre esses fatores de tal forma que a presença simultânea de vários deles aumenta o perigo de desenvolver a doença em proporção maior àquela esperada com a soma de cada um individualmente.

Deste modo, essa revisão intencionou elucidar o papel da dieta na modulação das paraoxonases, tendo em vista a sua ação na doença cardiovascular. Na revisão foram encontrados estudos transversais, estudos caso-controle, estudos de coorte, ensaios clínicos e revisões selecionadas no *Medline* e *Lilacs*. Dentre os 28 estudos selecionados, 5 (cinco) eram estudos transversais, 1 (um) era um estudo de caso controle, 1 (um) era um estudo de coorte, 17 (dezesete) eram ensaios clínicos e 4 (quatro) eram revisões.

## 5.2 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO

Na tabela 1 estão descritos os estudos de associação e seus resultados principais. Dos 7 (sete) estudos de associação, 2 (dois) relacionavam a ingestão lipídica e sua associação com a atividade da paraoxonase (TOMAS *et al*, 2001; BEER *et al*, 2006), 3 (três) relacionavam a ingestão global da dieta e sua associação com a paraoxonase (KLEEMOLA *et al*, 2002; FERRÉ *et al*, 2003; LEE *et al*, 2004) e 2 (dois) relacionavam a ingestão de antioxidantes dietéticos e sua associação com a paraoxonase (JARVIK *et al*, 2002; SAMPSON *et al*, 2005).

A maioria utilizou questionários e registros alimentares estimados através de porções, para a avaliação dos componentes dietéticos, exceto Beer *et al* (2006), que ofertaram uma refeição rica em gordura, previamente calculada. Para a mensuração da atividade da paraoxonase, usualmente utilizavam paraoxon como substrato.

Jarvik *et al* (2002) utilizaram paraoxon e diazoxon como substratos e Kleemola *et al* (2002) analisaram, além do paraoxon, as sub-populações do HDLc por meio da concentração de apoA-I, tendo em vista a concentração da PON no colesterol HDL<sub>2</sub>, já que a PON é associada a apoA-I e é mais estável no HDL<sub>2</sub>.

No entanto, apenas Beer *et al* (2006) parecem acreditar nas limitações dos métodos, sendo os únicos a realizarem uma reflexão na forma de mensuração da paraoxonase. Para tentar mensurar a enzima de forma mais adequada, utilizaram células de ovário de hamster. A técnica consiste em transfectar com PON1 de humanos e incubar em meio livre contendo HDL de 25 mg / ml (concentração de fosfolípido HDL). Amostras eram coletadas após 2 horas e 7 horas para analisar a atividade da enzima. Mas, não se sabe ainda se esse método seria o mais adequado e fidedigno.

**Tabela 1: Resultados principais dos Estudos de Associação**

Autor/ ano / jornal/ <i>Qualis</i>	População	Objetivos/Métodos	Resultado	P
Tómas, 2001 European Journal of Pharmacology – A2	654 homens saudáveis	Alto consumo de azeite de oliva <b>Vs</b> Baixo consumo. Polimorfismo Q192R (PON1) Utilização de QF-72	Alto consumo de azeite de oliva aumenta a atividade de PON1 em indivíduos RR; Não há diferenças no Alelo Q, que apresenta atividade reduzida	$P < 0,001$ $P < 0,05$
Jarvik, 2002 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol – A1	189 homens	Alto consumo de Vit C e Vit E <b>Vs</b> Baixo consumo. Utilização de QF	O aumento do consumo de VIT C e VIT E está associado ao aumento da atividade da PON1; Sendo igualmente significativo quando mensurado com Diazoxon; E apenas para Vitamina E quando mensurado com Paraoxon.	$P < 0,001$ $P < 0,05$
Kleemola, 2002 Atherosclerosis – A1	95 sujeitos saudáveis	Verificar o efeito dos antioxidantes naturais em marcadores associados à doença arterial coronariana e câncer através de RA3D	Correlação negativa entre a atividade da PON e o consumo de vegetais, em mulheres.	$r = -0,409$ $P < 0,001$
Ferré, 2003 Clinical Chemistry - A1	388 sujeitos saudáveis	Verificar a regulação da PON através dos fatores genéticos, nutricionais e estilo de vida. A ingestão habitual foi avaliada através de RA3D.	Genótipos (PON1 <sub>192</sub> e PON1 <sub>55</sub> ) foram os principais determinantes da variação PON.  A alimentação não desempenhou um papel significativo	$P < 0,001$
Lee, 2004 European Journal of Nutrition – B1	214 sujeitos Coorte MCCS	Determinar a atividade da PON1 e sua associação com fatores de risco coronariano e marcadores dietéticos através de QFA	PON foi correlacionada com antioxidantes dietéticos apenas para a população grega e possuidores do alelo R - PON1 <sub>192</sub>	$P < 0,05$
Sampson, 2005 Clinical Science - A1	108 sujeitos, DM2 e Controles	Consumo de antioxidantes dietéticos associados à atividade da Paraoxonase e ao genótipo PON. A avaliação dietética era realizada através de RA3D.	Não houve relações entre a dieta e PON. No entanto foi observada uma tendência a uma relação entre a atividade de PON e consumo de gordura saturada em homens com diabetes tipo II.	$P = 0,062$
Beer, 2006 Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases – A2	120 sujeitos	Utilização de refeição rica em gordura (358g) para analisar os efeitos da hiperlipidemia pós- prandial na PON.	Atividade de PON1 apresentou redução não significativa no pós-prandial. A concentração sérica de PON apresentou uma redução significativa.	$P < 0,08$ $P < 0,006$

QF-72 = questionário frequência alimentar de 72 horas; QF = Questionário de Frequência; RA3D = Registro Alimentar de 3 dias; MCCS: *Melbourne Collaborative Cohort Study* (Giles et al, 2002); LDLox = LDL oxidado

A maioria dos estudos selecionados apresenta uma associação dos componentes dietéticos e alterações na atividade da paraoxonase, inclusive apresentando um resultado inesperado na associação de alto consumo de vegetais a baixa atividade da paraoxonase, tendo em vista que o consumo de vegetais é tido como um hábito dietético saudável e já foi associado com a redução de risco cardiovascular (KLEEMOLA *et al*, 2002).

Sampson *et al* (2005) também avaliaram a presença de carotenóides e tocofenóis na sua população, sendo a única diferença encontrada entre a dieta de pacientes DM2 e controles um  $\beta$ -caroteno plasmático significativamente menor ( $P=0,006$ ) em mulheres com diabetes tipo II. Apesar disso, nenhum componente dietético foi relacionado com a atividade da PON em qualquer grupo.

Já Lee *et al* (2004) apresentam o resultado oposto, sendo os antioxidantes dietéticos provenientes de vegetais associados positivamente com a atividade da PON1. No entanto, por ser um estudo de coorte é importante analisar sua população base, já que nesse contexto os alimentos fontes de carotenóides e os seus métodos de preparação diferem muito entre os dois grupos étnicos avaliados (gregos imigrantes e australianos), particularmente os vegetais, que se referem aos produtos agrícolas, frutas, tomates e a utilização de azeite de oliva. Daí a importância biológica dos carotenóides, por si só, poder ser secundária aos alimentos dos quais são derivados e da sua forma de preparação (por exemplo, uma maior utilização do azeite de oliva). Além disso, interações *in vivo* com outros compostos (incluindo os ácidos graxos) podem contribuir para a variação da influência dos antioxidantes da dieta na atividade da PON1.

Com base nisso, podemos inserir que há uma associação positiva entre a dieta e a atividade da paraoxonase, mas é importante salientar as limitações dos estudos de associações, além das limitações na mensuração da paraoxonase. Além disso, Ferré *et al* (2003) reiteram o fato de haver uma enorme variação na atividade sérica PON1 observada entre os indivíduos o que dificulta sua interpretação clínica. Essa variação pode ser explicada por influências genéticas e ambientais, como já citado anteriormente.

Também a dislipidemia pós-prandial poderia influenciar na modulação da paraoxonase e nos processos aterogênicos. Dado o papel antioxidante atribuído à PON1, uma redução na sua atividade / concentração seria particularmente deletéria na fase pós-prandial, nomeadamente em pacientes diabéticos onde há evidência de aumento do estresse oxidativo (BEER *et al*, 2006).

Assim os fatores ambientais, estados patológicos como o diabetes mellitus, a doença renal, doenças cardiovasculares, cirrose hepática, neuropatia periférica, hipercolesterolemia familiar e obesidade também são associados com a diminuição da atividade PON, além dos previamente citados (FERRE *et al*, 2003; FAGGIONI, 2003; LEE *et al*, 2004), e nem sempre esses fatores eram observados nos estudos, o que poderia constituir um viés de confusão.

### 5.3 ENSAIOS CLÍNICOS

Na tabela 2 estão descritos os ensaios clínicos selecionados e seus resultados principais. Dos 17 (dezesesseis) estudos, 12 (onze) eram ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo considerados estudos com qualidade metodológica superior aos demais. Os ERC são evidenciados na tabela 2 por asterisco.

Dos ensaios clínicos incluídos 7 (sete) relacionavam a ingestão lipídica com a atividade da paraoxonase (SUTHERLAND *et al*, 1999; WALLACE *et al*, 2001; DE ROOS *et al*, 2002a; DE ROOS *et al*, 2002b; CALABRESI *et al*, 2004; CHERKI *et al*, 2005; VEGA-LÓPEZ, 2006), 2 (dois) relacionavam a ingestão global da dieta com a paraoxonase (BLUM *et al*, 2006; ROBERTS *et al*, 2006), 1 (um) relacionava a ingestão de vegetais e gorduras com a paraoxonase (FREESE *et al*, 2002) e Rantala *et al* (2002) que relacionou somente o consumo de vegetais com a paraoxonase.

Outros estudos relacionaram o consumo de antioxidantes dietéticos e seu efeito na atividade da paraoxonase: Bub *et al* (2005) utilizaram sucos suplementados – cenoura e tomate, ricos em carotenóides; Nus *et al* (2007) utilizaram uma refeição rica em nozes, que são ricas em ácidos graxos poliinsaturados; Rock *et al*, (2008) utilizaram romã, que apresenta em sua composição compostos fenólicos como: antocianinas (delfinidina, cianidina e pelargonidina), quercetina, ácidos fenólicos (caféico, catequínico, clorogênico, *orto* e *para-*

cumárico, elágico, gálico e quínico) e taninos (punicalagina) (JARDINI, MANCINI FILHO 2007) e Strunz *et al* (2008) utilizaram a castanha do Brasil (castanha-do-pará) que é rica em ácidos graxos mono e poliinsaturados, e selênio, um mineral encontrado no sítio ativo de muitas enzimas, especialmente da tireodoxina redutase, que catalisa as reações de oxidação - redução essenciais para a síntese da glutathione peroxidase, enzima que participa da proteção dos processos oxidativos (STRUNZ *et al*, 2008).

Somente 1 (um) relacionava o consumo de álcool com a atividade da paraoxonase (VAN DER GAAG *et al*, 1999) e 1 (um) relacionava uma dieta hipocalórica a atividade da paraoxonase (OBATA *et al*, 2003). De todos os estudos, inclusive os estudos de associação e revisões, apenas 1 (um) relacionava a dieta à atividade física (ROBERTS *et al*, 2006).

Alguns estudos utilizaram gorduras não usuais ao nosso cotidiano como Cherki *et al* (2005) que utilizou óleo de argânia e Wallace *et al* (2001) que utilizou óleo de açafrão. O Óleo de argânia é um óleo de origem marroquina, composto por 45% de ácidos graxos poliinsaturados, 35% de ácidos graxos monoinsaturados e 20% de ácidos graxos saturados. Além disso, este óleo é rico em componentes como fitoesteróis, tocoferóis e compostos fenólicos (CHERKI *et al*, 2005). Já o óleo de açafrão, possui uma concentração maior em ácidos graxos poliinsaturados. Contém cerca de 65%, sendo esses integralmente representados ácido graxo linoléico. Além disso, contém 16,31% de ácidos graxos monoinsaturados representados integralmente pelo oléico e 18,18% de ácidos graxos saturados, sendo 1,90% de láurico e de 16,28% palmítico (SALES *et al*, 2005).

Novamente, a mensuração da atividade da paraoxonase, era realizada com paraoxon. Apenas Sutherland *et al* (1999) e Bub *et al* (2005) mediram a atividade da paraoxonase utilizando fenilacetato, que é um substrato não orgânico. Assim, a utilização de um substrato relativamente não discriminatório (sobre os polimorfismos) pode reduzir o efeito da variação genética sobre os dados e, portanto, o fenilacetato seria mais adequado na mensuração da paraoxonase. Já Nus *et al* (2007) optaram por não mensurar a atividade da paraoxonase, mas sim da arilesterase.

A arilesterase é mensurada em diversos estudos de forma concomitante a PON e em muitos é tratada como sinônimo para paraoxonase inclusive sendo considerada por alguns autores uma atividade da paraoxonase e não uma enzima isolada (ADKINS *et al*, 1993).

**Tabela 2: Ensaios Clínicos**

Autor/ ano / jornal/ Qualis	População	Objetivos/Métodos	Resultado	P /IC
*Sutherland, 1999 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - A1	12 homens saudáveis	Avaliar o efeito da ingestão de um <i>Milkshake</i> enriquecido com óleo vegetal (46 g Fritura <b>Vs</b> 46g Cru) na atividade da PON. Os sujeitos realizavam as 2 intervenções de forma cruzada.	Óleo vegetal cru aumenta a atividade PON em 14%. Óleo de vegetal de imersão Reduz atividade PON em 17%	P<0,003 P<0,003
*van der Gaag, 1999 Atherosclerosis -A1	11 homens	Avaliar o efeito da ingestão de bebidas na atividade da PON. O consumo de cada bebida era diário (40g de álcool) e foi realizado por 3 semanas. O consumo de água foi utilizado como controle. Os sujeitos realizavam as 2 intervenções de forma cruzada.	A atividade da PON aumentou após o consumo de vinho tinto, cerveja e aguardente. Não houve alteração após o consumo de água.	P<0,001
*Wallace, 2001 European Journal of Clinical Nutrition – A2	14 sujeitos, Diabéticos tipo II	Avaliar o efeito na ingestão de <i>Milkshake</i> enriquecido com 60g de óleos aquecidos (Azeite Oliva <b>Vs</b> Óleo de Açafrão) na atividade da PON no período pós-prandial. Os sujeitos realizavam as 2 intervenções de forma cruzada.	Consumo de azeite de oliva aquecido aumentou a atividade de PON em mulheres diabéticas. Não houve alteração com Óleo de açafrão.	P<0,04
*De Roos, 2002a European Journal of Clinical Nutrition – A2	21 homens saudáveis	Avaliar o efeito da ingestão de Gordura <i>Trans</i> e Gordura Saturada na Paraoxonase e na VFM no período pós-prandial. Os sujeitos recebiam uma refeição teste após jejum noturno repetindo o mesmo teste 1 semana depois. Os sujeitos realizavam as 2 intervenções de forma cruzada.	Atividade PON foi ligeiramente superior após o consumo de <i>trans</i> (3,3 U/L). E de saturada (2.1 U/L).	IC 95% 0.3, 6.4 IC 95% -0,8, 5,0



*Freese, 2002 Am J Clin Nutr – A1	77 sujeitos saudáveis	Avaliar o efeito de dietas na atividade da PON. Durante seis semanas, os sujeitos consumiam uma das 5 dietas: Rica em Vegetais + $\omega$ 6 <b>Vs</b> Pobre em Vegetais + $\omega$ 6 <b>Vs</b> Rica em Vegetais + $\omega$ 9 <b>Vs</b> Pobre em vegetais + $\omega$ 9 <b>Vs</b> Dieta controle	Atividade da PON diminuiu em todos os grupos de tratamento.	P < 0,05
*De Roos, 2002b Metabolism- A2	32 sujeitos saudáveis	Avaliar o efeito da ingestão de Gordura <i>Trans</i> e Gordura Saturada na Paraoxonase após dieta controlada (90% das kcal) por 4 semanas. Os sujeitos realizavam as 2 intervenções de forma cruzada.	Atividade da PON reduziu após consumo dieta rica em gordura <i>Trans</i> . A diferença da Paraoxonase entre as dietas foi de 6%.	P<0,006 IC95% 3.6, 19.3
*Rantala, 2002 The Journal of Nutrition – A2	37 mulheres	Avaliar o efeito da dieta rica em vegetais <b>Vs</b> dieta pobre em vegetais na atividade da PON. Utilizavam RA para avaliar a dieta durante a intervenção. Os sujeitos realizavam as 2 intervenções de forma cruzada.	Houve redução da atividade da Paraoxonase após consumo de dieta rica em vegetais.	P <0,05
Obata, 2002 Journal of atherosclerosis and thrombosis – NA	71 homens saudáveis	Avaliar o efeito de uma dieta hipocalórica de 12 semanas associando os resultados ao Polimorfismo PON1R192Q.	O IMC reduziu apenas nos indivíduos QQ. Houve aumento nas concentrações do HDLc apenas nos indivíduos RR.	P<0,01 P<0,01
*Calabresi, 2004 Metabolism - A2	14 sujeitos com FCHL	Avaliar o efeito da ingestão, durante 8 semanas, de concentrado de $\omega$ 3 (44,4% EPA e 36,2% DHA), na atividade da Paraoxonase durante um dieta controlada, pobre em gorduras. As cápsulas de placebo continham gorduras, mono, poli e saturadas. Os sujeitos realizavam as 2 intervenções de forma cruzada.	HDL total não teve mudanças significativas. Já o HDLc2 aumentou em 40% após $\omega$ 3 e diminuiu 7%, após placebo. PON aumentou 10%, após $\omega$ 3.	P <0,05 P <0,05

*Cherki, 2005 Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases – A2	60 homens saudáveis	Avaliar o efeito da ingestão, durante 3 semanas, de 25 ml / dia de óleo de argânia ou 25 ml / dia de azeite de oliva na paraoxonase. A avaliação da ingestão alimentar era realizada diariamente.	Houve aumento na atividade da PON em ambos os grupos. Além disso, houve redução na peroxidação lipídica de ambos os grupos.	P<0,01  P<0,001
*Bub, 2005 British Journal of Nutrition – A2	21 homens saudáveis	Avaliar o efeito de antioxidantes dietéticos na atividade da PON. A Intervenção é precedida por 2 semanas de dieta pobre em carotenóides e consiste no consumo de suco de tomate suplementado (37mg de licopeno e 1,6mg β-caroteno) e suco de cenoura suplementado (27,1mg β-caroteno e 13,1mg α-caroteno). Os sujeitos realizavam as 2 intervenções de forma cruzada.	Não houve alteração significativa na atividade da PON após o consumo dos sucos.	P>0,05
Blum, 2006 Ann Nutr Metab – B1	8 homens saudáveis	Avaliar os efeitos de uma refeição ocidental e de uma refeição mediterrânea na atividade da PON. A intervenção era realizada em jejum de 12hrs com o consumo de uma refeição ocidental, e após 1 semana, os sujeitos realizavam a segunda intervenção. As refeições eram isocalóricas.	Houve um aumento de 16% na atividade PON após a refeição do mediterrâneo e redução da PCR em 6%. Houve redução de 5% na atividade da PON após dieta ocidental (NS)	P<0,02  P<0,02 P>0,05
Roberts, 2006 Journal of Applied Physiology – A2	22 homens sobrepeso obesidade	Avaliar os efeitos de uma dieta saudável com 12 - 15% de gordura (gorduras saturadas e <i>Trans</i> mínimas), e restrição de PTN animal. CHO era de grãos integrais, frutas e vegetais. Açúcares adicionados não foram incluídos. A Dieta era realizada por 21 dias e durante o período os participantes realizavam treinos de atividade física.	Houve redução da atividade da PON após intervenção de $684.8 \pm 99.7$ vs. $669.2 \pm 95.6$ unid/mg de HDL (NS) Houve redução no HDLc de 10%.	P>0,05  P<0,05

*Vega-López, 2006 Am J Clin Nutr – A1	15 sujeitos com dislipidemia moderada	Avaliar os efeitos do tipo de gordura (soja, palma, soja parcialmente hidrogenado ou óleo de canola) em uma dieta controlada no perfil lipídico e marcadores do metabolismo do HDLc (entre eles PON). A Dieta era realizada por 35 dias (cada uma das 4 fases) e as gorduras ofereciam 20% das calorias totais.	Óleo de soja parcialmente hidrogenado e óleos de palma resultaram em maiores concentrações de LDL-c do que os óleos de soja e canola. Não houve efeito sobre a PON.	P< 0,05
*Nus, 2007 The Journal of Nutrition – A2	23 sujeitos com risco aumentado para DAC	Avaliar os efeitos de uma refeição rica em nozes, consumida durante 5 semanas e sua associação aos polimorfismos da PON e atividade Arilesterase. O controle da dieta era realizado por RA realizados semanalmente.	Consumo de refeição rica em nozes diminui a atividade Arilesterase no genótipo PON1-55M E reduz a Peroxidação lipídica em PON1-192R	P<0,012 P<0,031
Rock, 2008 Journal of Agricultural and Food Chemistry – A2	30 sujeitos Diabéticos tipo 2	Avaliar os efeitos do suco de Romã puro (50ml) consumidos durante 4 semanas, e concentrado (5ml) consumido durante 6 semanas, na atividade da paraoxonase. O grupo que consumiu suco de romã puro era composto de 10 homens e 10 mulheres, o grupo que consumiu o suco concentrado era composto de 10 homens.	Após o consumo do suco de romã a atividade da Paraoxonase aumentou em homens (43%) e mulheres (9%), sendo significativo apenas em homens. Houve um aumento de 45% Na PON após o suco de romã concentrado.	P < 0,05 P <0,05
Strunz, 2008 Nutrition Research – B2	15 sujeitos saudáveis	Avaliar os efeitos do consumo de castanha-do-pará (45g/dia) consumidas durante 2 semanas. Não havia grupo controle e todos os sujeitos realizavam a intervenção.	Houve aumento na atividade da PON ( $73 \pm 38$ $74 \pm 39$ nmol mL <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> ). NS	P>0,05

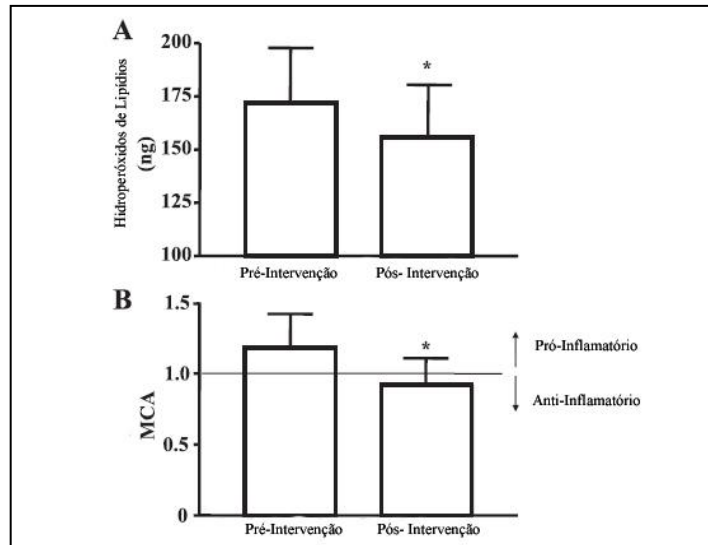
IC= intervalo de confiança; ECR: \*; VFM= Vasodilatação fluxo mediada; W6 = gordura poliinsaturada ômega seis; W9 = gordura poliinsaturada ômega nove; W3 =gordura poliinsaturada ômega três; RA= registro alimentar; NA= Não avaliada pelo Qualis; FCHL: Pacientes com hiperlipidemia familiar; EPA=ácido graxo eicosapentaenóico; DHA= ácido graxo docosahexaenóico; PCR = Proteína C-reativa; NS= Não significativo; PTN= Proteína; CHO= Carboidratos; DAC= doença arterial coronariana.

Conforme podemos observar na tabela, a maioria dos estudos apresenta modificações na atividade da PON após intervenção dietética, exceto Bub *et al* (2005), Roberts *et al* (2006), Vega-López *et al* (2006) e Strunz *et al* (2008) que não apresentaram mudanças significativas na atividade da PON após suas intervenções.

No entanto, é importante ressaltar que mesmo que sem mudanças significativas na atividade da PON, algumas intervenções dietéticas podem ser benéficas. Bub *et al* (2005) referem que, apesar dos sucos de tomate e cenoura não afetarem a atividade da PON1 de forma significativa, o suco de tomate reduziu a peroxidação lipídica em pacientes que possuíam o alelo R do polimorfismo PON1-192, e poderia, portanto, desempenhar um papel útil na redução do risco de DCV nesse subgrupo. Além disso, a redução dos peróxidos lipídeos pareceu ser mais pronunciada em indivíduos homozigotos RR, mas por ser o genótipo recessivo, apenas dois indivíduos o apresentavam. Seriam necessários mais estudos com uma maior amostra contendo o genótipo RR para saber qual a importância desse achado.

Já Roberts *et al* (2006) apresentam várias hipóteses que afirmam os benefícios de uma dieta pobre em gorduras e exercícios físicos, mesmo que no estudo não tenha ocorrido uma alteração significativa na atividade da PON e tenha ocorrido redução do HDLc.

A primeira questão é que além da quantidade de lipoproteínas, são relevantes também as suas propriedades aterogênicas, que podem ser fundamentais em determinar o risco aterogênico. Observando-se os gráficos abaixo notamos um significativo aumento do índice antiinflamatório de HDLc (20%), apesar de uma redução quantitativa do HDLc (10%), sugerindo que a função do HDLc pode ser modificada por uma mudança de estilo de vida independente dos seus níveis (Gráfico 1.B). Em segundo, para investigar o potencial que contribuiu para a redução da atividade quimiotática dos monócitos (MCA), a PON (PON1 e PON3) foi mensurada e, embora não se tenha observado uma alteração significativa na sua atividade prévia, inferiu-se que a PON pode ser mais efetiva e melhor ter protegido a oxidação do LDLc. Tal especulação ocorreu devido a ocorrência de uma redução nos níveis de LDLc e hidroperóxidos de lipídios (Gráfico 1.A).



**Gráfico 1 : A** - Efeitos da dieta e exercício na peroxidação lipídica (\* $P < 0.04$  vs. Pré-intervenção)

**B** - HDLc atividade quimiotática de monócitos (MCA) (\* $P < 0.03$  vs. Pré-intervenção) Modificado Roberts *et al* (2006).

Além disso, tem sido postulado que a capacidade do HDLc para proteger contra a oxidação do LDLc, chamado de propriedades do HDLc inflamatório / antiinflamatórios, pode ser tão importante quanto o seu papel antiaterogênico no efluxo de colesterol reverso e ser mais importante do que o nível de HDLc (ROBERTS *et al*, 2006).

Já Vega-López *et al* (2006), reiteram que o perfil lipídico dos ácidos graxos plasmáticos reflete o perfil dos ácidos graxos dietéticos e por tal razão a alimentação se torna um tratamento e uma prevenção para as doenças cardiovasculares. Embora o estudo não tenha apresentado alterações no HDLc, devemos lembrar que a sua população, além de ser pequena, é composta de sujeitos com moderada hiperlipidemia e idosos, ou seja, um grupo populacional que apresenta dificuldade em modificar as concentrações do HDLc. Além disso, o estudo mostra claramente as alterações no LDLc.

Em relação ao estudo de Strunz *et al* (2008) existem fatores metodológicos que podem ter influenciado nos resultados, como o período de consumo de nozes relativamente curto (que segundo os autores foi adotado por causa do alto potencial de toxicidade relacionada ao consumo de doses altas de selênio por longos períodos), a amostra pequena e a falta de um grupo controle com randomização da intervenção.

Os demais estudos apresentaram alterações na atividade da paraoxonase, e todos aqueles que apresentavam uma intervenção relacionada aos lipídios dietéticos tiveram resultados significativos.

Como esperado, na maioria desses estudos (SUTHERLAND *et al*, 1999; WALLACE *et al*, 2001; DE ROOS *et al*, 2002a; DE ROOS *et al*, 2002b; CALABRESI *et al*, 2004; CHERKI *et al*, 2005), os triglicerídeos plasmáticos aumentaram significativamente durante o período pós-prandial e o tipo de gordura estava intimamente relacionado com o estado inflamatório pós-prandial. No caso das mulheres, a menopausa está associada ao agravado da dislipidemia pós-prandial e pode ampliar a depuração lenta dos triglicerídeos e lipoproteínas, especialmente após uma refeição rica em ácido graxo oléico, pois o quilomicrom rico em oléico competiria pela lipase no período pós-prandial, sendo essa partícula mais lenta do que uma partícula rica em outros óleos, como o de soja, por exemplo.

No estudo de Wallace *et al* (2001) no qual a maioria das mulheres participantes já tinham iniciado a menopausa, esse fato pode ter contribuído com seus altos níveis de triglicerídeos pós-prandiais após a refeição rica em azeite de oliva.

O aumento dos triglicerídeos traz consequências relacionadas ao metabolismo do HDLc pois quantidades substanciais de HDLc são obtidas a partir da lipólise de triglicerídeos ricos em lipoproteínas. É concebível, também, que níveis elevados de triglicerídeos possam competir com HDLc pelas lipases e assim aumentar os níveis de PON1 (ou seja, por competição o HDLc ficaria mais tempo no soro, o que aumentaria sua concentração pós-prandial). Além disso, o intestino também participa da síntese do HDLc, daí a possibilidade de que refeições ricas em gordura aumentem o HDLc pós-prandial, independente do tipo de gordura. Portanto, o aumento do HDLc por si só não seria um fator de proteção, mas sim sua composição, como já citado. Na ausência de inflamação, o HDLc tem enzimas anti-oxidantes que trabalham para manter uma situação antiinflamatória no organismo. Na presença de inflamação, estas enzimas podem ser inativadas e o HDLc retêm lipídeos oxidados e proteínas que contribuem para o processo pró-inflamatório (Roberts *et al*, 2006).

Calabresi *et al* (2001) reiteram tal questão, observando que o consumo do  $\omega$ -3 exerceu uma ação similar a utilização de estatinas. Sendo que tanto o  $\omega$ -3 quanto a estatina causam mudanças na distribuição das sub-frações HDLc aumentando o HDLc2. Assim, parece que as mudanças no HDLc relacionadas a sua distribuição lipídica, tamanho e densidade em vez de

variações no total e concentração, realmente parecem ser mais importantes sobre conteúdo de paraoxonase no plasma e, portanto, sobre o potencial antioxidante do HDLc.

Com efeito, estudos *in vitro* demonstraram que HDLc grandes são mais eficientes do que pequenas HDL em promover a libertação de paraoxonase a partir das células e estabilizar a enzima. Assim sendo a HDL2 (maior e menos densa), seria mais eficaz na estabilização da enzima, embora se saiba que o conteúdo de PON na HDL3 seja elevado (MASELLI, 2007). Outra possibilidade é que os HDLc enriquecidos com gorduras poliinsaturadas, como o  $\omega$ -3, são pobres substratos para a lipase hepática, impedindo a conversão de HDL2 para HDL3. No plasma o efeito seria o mesmo sobre a LCAT, assim haveria um acúmulo seletivo de HDL2 no plasma o que aumentaria a atividade de PON (CALABRESI *et al*, 2001).

Wallace *et al* (2001) também observaram que houve um aumento do HDLc em refeições ricas em óleo de açafrão aquecido enquanto a PON1 manteve-se inalterada, o que indica que um aumento do HDLc não é necessariamente acompanhado por um aumento da PON1.

A composição da gordura, portanto, seria fundamental na modulação da PON, e aparentemente o conteúdo de antioxidantes não teria esse mesmo efeito, pois os estudos que se baseavam na utilização de antioxidantes dietéticos não tiveram um resultado satisfatório em relação à PON. Como Rantala *et al* (2002) e Freese *et al* (2002) relatam, o consumo de vegetais apresentou um resultado contrário ao esperado: vegetais e fibras são correlacionados negativamente com a paraoxonase (dieta habitual). Quando esses alimentos foram aumentados (dieta experimental) houve redução da paraoxonase em todos os grupos experimentais (FREESE *et al*, 2002). Na comparação de dois grupos de consumo (alta ingestão de vegetais e baixa ingestão de vegetais) a redução da PON, novamente, foi correlacionada ao alto consumo de vegetais (RANTALA *et al*, 2002). Ou seja, um padrão alimentar geralmente considerado como um indicador de uma dieta "saudável".

Tais relações parecem não ter nenhuma hipótese provável, sendo necessários mais estudos para tentar elucidar os motivos pelos quais o consumo de antioxidantes provenientes de vegetais parecem reduzir ou não alterar a atividade da paraoxonase. Por outro lado, o aumento de antioxidantes dietéticos, geralmente em doses farmacológicas, pode suprimir os danos oxidativos nos lipídios, proteínas e no DNA (MCCALL, FREI 1999).

Os antioxidantes presentes nos óleos parecem também não ter efeito sobre a paraoxonase. Tal afirmação se deve ao fato de que os componentes antioxidantes do azeite de oliva, por exemplo, provavelmente teriam sido inativados com o aquecimento de 8 horas e mesmo assim houve alteração na paraoxonase no grupo que consumiu o azeite de oliva aquecido (WALLACE *et al*, 2001).

Ou seja, a oxidação lipídica produzida durante as refeições com óleos com a composição similar ao do azeite de oliva, parece não influenciar na atividade da PON1 e na susceptibilidade do LDL à oxidação. Mas, se houver aquecimento de outro óleo vegetal, o conteúdo de peróxido no LDL tenderá a aumentar, ocorrendo o oposto quando utilizado óleo vegetal não aquecido, ou seja, o conteúdo de oxidação tenderá a diminuir depois da refeição. ( $P=0,04$ ) (SUTHERLAND, *et al* 1999).

Em relação aos ácidos graxos saturados e *trans*, aparentemente eles reduzem a atividade da enzima paraoxonase, sendo que o consumo de *trans* seria mais prejudicial. Essa menor atividade da enzima poderia explicar a menor função endotelial observada na mesma população após o consumo da dieta rica em ácidos graxos *trans* do que após uma dieta rica em gorduras saturadas (DE ROSS *et al*, 2002b). O tamanho do efeito (6%) foi semelhante ao do consumo de álcool (VAN DER GAAG, *et al* 1999) e foi a metade da diferença registrada entre fumantes e não fumantes (DE ROSS *et al*, 2002b).

Os estudos incluídos possuíam limitações, como o estudo de De Roos *et al* (2002), no qual os indivíduos foram autorizados a tomar café ou chá junto as refeições testes. A cafeína possui efeitos vasodilatadores até 3 h após o consumo. Tal efeito pode ter neutralizado o efeito das gorduras na vasodilatação.

Em relação às amostras, Blum *et al* (2006), utilizaram uma amostra selecionada através de um anúncio, Sutherland *et al* (1999), Van der Gaag *et al* (1999), De Roos *et al* (2002a), Rantala *et al* (2002), Obata *et al* (2002) e Cherki *et al* (2005) utilizaram somente um gênero sexual, Wallace *et al* (2001) e Rock *et al* (2008) utilizaram uma amostra de pacientes diabéticos, Calabresi *et al* (2004) utilizaram uma amostra de pacientes com hiperlipidemia familiar e Vega-López *et al* (2006) utilizaram uma amostra de pacientes idosos com moderada hiperlipidemia, Roberts *et al* (2006) e Nus *et al* (2007) utilizaram uma amostra de pacientes com risco para doença cardiovascular. Assim sendo as amostras não eram representativas de uma população geral, portanto os resultados devem ser analisados de forma criteriosa



observando a população em que o estudo foi realizado e não devem ser generalizados. Outro fator que merece destaque é a dificuldade de comparação entre os estudos, já que os métodos de intervenção eram sempre muitos variáveis entre si e, como já citado, as populações eram diferentes.

Além disso, Strunz *et al* (2008), Rock *et al* (2008), Roberts *et al* (2006), Obata *et al* (2002) e Blum *et al* (2006) não realizaram randomização das suas intervenções.

#### 5.4 REVISÕES

Foram incluídas no presente estudo quatro revisões (AVIRAM, 2000; DE ROOS *et al*, 2003; DEAKIN *et al*, 2004; AVIRAM *et al*, 2005). Nenhuma revisão sistemática já foi realizada envolvendo a modulação dietética da paraoxonase.

A primeira revisão tem como objetivo associar os danos oxidativos e antioxidantes dietéticos (Vitamina E, Vitamina C e flavonóides) às doenças cardiovasculares e pode ser resumida conforme a figura a seguir (figura 3).

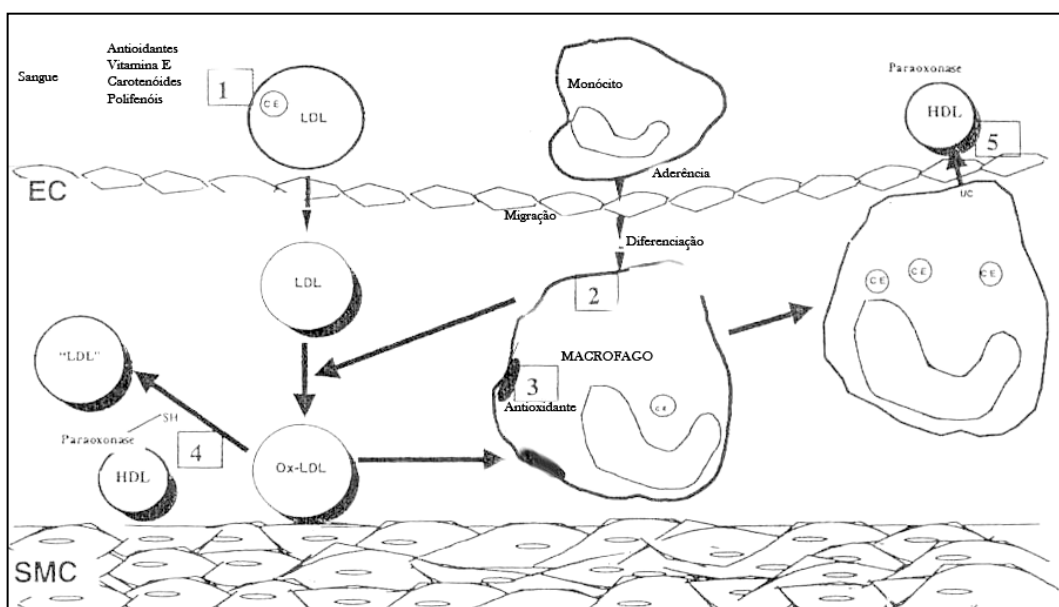


Fig.3: Esquema representativo dos mecanismos envolvidos no estresse oxidativo. 1) Em situações de estresse oxidativo, o LDLc e monócitos invadem a parede arterial. 2) O estado de oxidação do macrófago - determinado pelo balanço entre as oxigenases (como NADPH) e antioxidantes (como o sistema glutatona) - determinará a extensão da oxidação do LDLc. 3) Antioxidantes dietéticos como os polifenóis não são apenas associados ao LDLc, mas podem ser acumulados em células arteriais, como os macrófagos, esse acúmulo inibe a oxidação mediada pelo LDLc oxidado. 4) Finalmente, se o LDLc oxidado é formado sob um estresse oxidativo intenso, a PON pode hidrolisar os peróxidos de lipídios do LDLc, convertendo-o em LDLc não aterogênico, assim o LDLc pode inativar a PON, que seria protegida por antioxidantes dietéticos. 5) Após, macrófagos absorvem o LDLc e

iniciam a reversão do processo (transporte reverso do colesterol), que pode ser induzida por um HDLc intacto.

Assim, o HDLc associado à PON protege dos danos oxidativos e os antioxidantes dietéticos auxiliam na atividade da paraoxonase impedindo sua oxidação. Em suma, a revisão ressalta a importância dos antioxidantes dietéticos e da paraoxonase no estresse oxidativo, porém pouco relata a modulação da dieta (e dos antioxidantes dietéticos) na atividade da PON.

O segundo estudo revisa os artigos da própria autora co-relacionando a paraoxonase, à vasodilatação fluxo mediada e à dieta. Após quatro intervenções a autora conclui que a substituição de gordura saturada por gordura *trans* piora a vasodilatação fluxo mediada e a atividade da PON mudaria paralelamente a vasodilatação. Tais efeitos parecem ser efeitos de longo prazo (DE ROOS, *et al* 2003). Já Deakin e James (2004) relacionam fatores genéticos e ambientais a modulação da paraoxonase e concluem que a PON1 pode proteger contra as modificações oxidativas envolvidas no aparecimento da DAC. Além disso, relatam que mudanças no estilo de vida (incluindo a alimentação) poderiam trazer alterações na atividade da PON.

A mais recente revisão, de 2005, relaciona antioxidantes dietéticos (vitamina E, carotenóides e flavonóides) à paraoxonase e conclui que a hipótese de que mudanças na dieta reduzem o risco de aterosclerose é embasada na literatura, mas não há evidências suficientes em ensaios clínicos para se afirmar que os antioxidantes (principalmente Vitamina E e  $\beta$ -caroteno) exerçam esse efeito protetor e modulador (AVIRAM *et al*, 2005).

A justificativa para essa incerteza são as várias questões importantes que devem ser abordadas antes da utilização de um antioxidante (dosagem, inativação e interação). Pois uma combinação de antioxidantes pode fornecer uma gama mais ampla da atividade de radicais livres do que um antioxidante individual, assim, ainda faltam estudos de nutrição em seres humanos com o uso de combinações de vários tipos de antioxidantes da dieta, incluindo combinações de flavonóides, juntamente com os outros antioxidantes como a vitamina E e carotenóides para se avaliar melhor o papel dos antioxidantes dietéticos e paraoxonase.

Em conjunto as revisões concluem que existe uma relação da dieta com a paraoxonase. Todos os estudos citados nas revisões e que relacionavam dieta e paraoxonase foram incluídos no presente trabalho.

## 5. CONCLUSÃO

Assim, embasado em todos os estudos descritos, acredita-se que a atividade da paraoxonase é modificada através de fatores dietéticos, especialmente o consumo de ácidos graxos, sendo os PUFA e os MUFA responsáveis pelo aumento da atividade enzimática. Porém, os mecanismos pelos quais ocorre essa modulação, a quantidade diária de consumo para surtir um efeito preventivo da aterosclerose e os motivos pelos quais alguns estudos não encontram tal efeito ainda são desconhecidos.

O MUFA ainda seria, aparentemente, mais benéfico do que o PUFA. Já foi referido que o LDLc isolado após dietas ricas em ácidos graxos monoinsaturados oxida mais lentamente do que o LDLc obtido após dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados, e essa diferença depende do conteúdo de ácido graxo oléico nas partículas de LDLc, que seria um fator protetor. Ainda é importante lembrar que há um possível efeito pró-oxidante dos PUFAS, já que dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados podem aumentar a peroxidação lipídica, sendo necessários estudos que definam a dose de PUFA que teria um efeito protetor e, a partir de quando esse consumo poderia ser um risco.

Os polimorfismos da família da PON possuem uma contribuição na alteração de sua atividade, embora se sugira que a contribuição na proteção contra a aterosclerose seja reduzida. Logo, a alimentação seria uma explicação viável para a grande variação da atividade enzimática entre indivíduos. Além disso, associações de dieta e genótipo parecem existir, sendo o potencial protetor da dieta contra a aterosclerose através da modulação da paraoxonase do HDLc maior para as pessoas com o alelo R (alta atividade), e um risco elevado para estas pessoas apareceria na presença de má qualidade dietética.

Um dos achados importantes da presente revisão foi de que a concentração do HDLc não reflete necessariamente atividade da paraoxonase. A população com o genótipo QQ apresenta uma concentração de HDLc maior do que a população QR e RR, no entanto, a atividade da paraoxonase é maior nos genótipos QR e RR. Além disso, estudos da presente revisão demonstram que determinadas intervenções dietéticas aumentam o HDLc, fato que não se observou na PON. Embora já tenha sido relatado que o aumento do HDLc reflete em um aumento médio no soro da atividade da PON1 altos níveis de HDLc sérico não são, diretamente reflexo da concentração de paraoxonase.

Assim, é importante determinar a qualidade e a quantidade das partículas do HDLc, uma vez que as partículas do HDLc são heterogêneas e contêm vários componentes antioxidantes e pró-oxidantes e uma das funções do HDLc é agir como modulador da inflamação sistêmica.

O período pós-prandial também seria de extrema importância, pois é quando a gordura é absorvida a partir do intestino, assim sendo, um aumento do metabolismo dos triglicerídeos leva a lipoproteínas aterogênicas, peroxidação lipídica e diminuição do HDLc, resultando em um ambiente global aterogênico. Desta forma, o estado pós-prandial é considerado um agravante da aterosclerose e por isso, deve ser reforçada a importância de uma refeição que evite tal situação de estresse que se agrava ao longo dos anos.

Em vista disso, uma refeição rica gordura é considerada perigosa e um alto teor de antioxidantes é considerado protetor contra peróxidos lipídios que são gerados e resultam em lesão endotelial e formação de placa.

Em relação aos métodos de mensuração da paraoxonase, acredita-se que ainda sejam necessários métodos de mensuração que se adéquem melhor e que não permitam vieses de mensuração, obtendo-se resultados fidedignos, tendo em vista as limitações dos métodos utilizados. Em relação ao paraoxon, utilizado na maioria dos estudos, ainda permanece incerto se é um bom marcador da atividade enzimática. Um aumento da atividade da PON através do paraoxon parece refletir uma mudança fisiológica de redução de peróxidos de lipídios e poderia ser usado como um marcador da peroxidação lipídica, embora não se saiba com precisão sua acurácia e eficácia.

Finalizando, estudos de fatores dietéticos na prevenção e tratamento de doenças ainda são recentes e, por tal razão, faltam estudos similares, o que dificulta a sua comparação, especialmente quando se trata de modulações dietéticas enzimáticas e genéticas.

No entanto, através dos resultados dos trabalhos analisados nessa revisão fica cada vez mais evidente a importância da alimentação, que é tida como um fator fundamental na qualidade de vida e longevidade. Embora o papel da dieta nos processos pró e antioxidantes não seja ainda totalmente elucidado, ao menos teoricamente, parece apresentar uma interação entre o consumo alimentar e a atividade das paraoxonases, sugerindo uma modulação dietética dessa família de enzimas.

Assim, ressaltamos a importância da dieta em mudanças de funções corporais, por tal razão, uma dieta equilibrada, com variedade e qualidade é capaz de proteger contra diversas doenças e influenciar em diversos marcadores corporais.

Os alimentos podem conter numerosos compostos, possivelmente alguns ainda desconhecidos, que podem contribuir para os seus efeitos benéficos e maléficos. Os estudos são úteis para elucidar qual marcador está associado com o desenvolvimento de isquemia cardíaca e é afetado por esses alimentos, mas não devemos esquecer que o alimento é um todo e não somente um composto, o consumo de uma dieta equilibrada, com produtos lácteos, carnes magras, leguminosas, rica em vegetais, frutas e produtos integrais é um marcador de um comportamento saudável, mesmo que nos estudos incluídos tal efeito relacionado aos vegetais não tenha sido observado.

Ainda devemos, portanto, explorar mais detalhadamente a importância potencial do relacionamento entre as paraoxonases e a dieta para a prevenção, desenvolvimento e progressão das doenças cardiovasculares e assim realizar recomendações dietéticas específicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADKINS, S.; GAN, K.N.; MODY, M.; LA DU, B.N.. Molecular basis for the polymorphic forms of serum paraoxonase/arylesterase: Glutamine or Arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 52: 598-608, 1993
2. AVIRAM M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular diseases. *Free Radic Res* 33: S85–S97, 2002
3. AVIRAM M.; KAPLAN M.; ROSENBLAT M.; FUHRMAN B.. Dietary antioxidants and paraoxonases against LDL oxidation and atherosclerosis development. *Handb Exp Pharmacol*, 170: 263-300, 2005
4. BAHIA, Luciana et al . O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 50, n. 2, Apr. 2006
5. BEER S.; MOREN X.; RUIZ J.; JAMES R.W.. Postprandial modulation of serum paraoxonase activity and concentration in diabetic and non-diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16: 457–465, 2006
6. BLATTER M.C.; JAMES R.W.; MESSMER S.; BARJA F.; POMETTA D.. Identification of high density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. *Eur J Biochem* 211: 871–9, 1993
7. BLUM, M.; AVIRAM, A.; BEN-AMOTZ AND LEVY Y.. Effect of a Mediterranean meal on post-prandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. *Ann Nutr Metab* 50: 20–24, 2006
8. BOCCHI E.A.; MARCONDES-BRAGA F.G.; AYUB-FERREIRA S.M.; ROHDE L.E.; OLIVEIRA W.A.; ALMEIDA D.R.; e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 6 (1):1-71, 2009
9. BUB A.; BARTH S.W.; WATZL B.; BRIVIBA K.; RECHKEMMER G.. Paraoxonase 1 Q192R (PON1-192) polymorphism is associated with reduced lipid peroxidation in healthy young men on a low-carotenoid diet supplemented with tomato juice. *Br J Nutr* 93(3): 291-7, 2005
10. CALABRESI L.; VILLA B.; CANAVESI M.; SIRTORI C.R.; JAMES R.W.; BERNINI F.; et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 53(2): 153-8, 2004

11. CASTRO, L.C.V.; FRANCESCHINI S.C.C.; PRIORE S.E.; PELÚZIO M.C.G..  
Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. *Rev Nutr* Campinas-SP, 17: 369-377, 2004
12. CERVATO A.M.; MAZZILLI R.N.; MARTINS I.S.; MARUCCI M.F.N..  
Habitual diet and cardiovascular disease risk factors *Rev Saúde Pública* 31(3):  
227-35, 1997
13. CHERKI M.; DEROUICHE A.; DRISSI A.; EL MESSAL M.; BAMOU Y.;  
IDRISSI-OUAD GHIRI A.; KHALIL A.; ADLOUNI A.. Consumption of argan  
oil may have an antiatherogenic effect by improving paraoxonase activities and  
antioxidant status: intervention study in healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*  
15: 352–360, 2005
14. COSTA, L.G.; COLE, T.B.; JARVIK, G.P.; FURLONG, C.E., Functional  
Genomics of the Paraoxonase (PON 1) Polymorphisms: Effects on Pesticide  
Sensitivity, Cardiovascular Disease, and Drug Metabolism. *Annu Rev Med* 54:  
371- 92, 2003
15. COSTA L.G.; VITALONE A.; COLE T.B.; *et al.* Modulation of paraoxonase  
(PON1) activity. *Biochem Pharmacol* 69: 541-550, 2005
16. DEAKIN S.P. AND JAMESR.W.. Genetic and environmental factors modulating  
serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin  
Sci* 107: 435–447, 2004
17. DE ROOS, M.N.G.; SIEBELINK E.; BOTS M.L.; VAN TOL A.; SCHOUTEN  
E.G.; KATAN M.B.. Trans monounsaturated fatty acids and saturated fatty acids  
have similar effects on postprandial flow-mediated vasodilation. *Eur J Clin Nutr*  
56: 674–679, 2002a
18. DE ROOS, M.N.G.; SCHOUTEN, E.G.; SCHEEK L.M.; VAN TOL A. AND  
KATAN M.B.. Replacement of dietary saturated fat with trans fat reduces serum  
paraoxonase activity in healthy men and women. *Metabolism* 51: 1534–1537,  
2002b
19. DE ROOS N.M.; SCHOUTEN E.G.; KATAN M.B.. Trans fatty acids, HDL-  
cholesterol, and cardiovascular disease: effects of dietary changes on vascular  
reactivity. *Eur J Med Res.* 8: 355-357, 2003

20. FAGGIONI, T. O efeito do hábito de fumar sobre a atividade da enzima paraoxonase em uma população humana. 88 f. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2003
21. FERRE N.; CAMPS J.; FERNANDEZ-BALLART J.; ARIJA V.; MURPHY M.M.; CERUELO S.; *et al.* Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional, and lifestyle factors in the general population. *Clin Chem.* 49: 1491–1497, 2003
22. FREESE R.; ALFTHAN G.; JAUHAINEN M.; BASU S.; ERLUND I.; SALMINEN I.; ARO A.; MUTANEN M.. High intakes of vegetables, berries, and apples combined with a high intake of linoleic or oleic acid only slightly affect markers of lipid peroxidation and lipoprotein metabolism in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 76: 950–960, 2002
23. Forti N.; Diament J.. Lipoproteínas de Alta Densidade: Aspectos Metabólicos, Clínicos, Epidemiológicos e de Intervenção Terapêutica. Atualização para os Clínicos. *Arq Bras Cardiol.* 87: 672-679, 2006
24. FUJISAWA, R.T.; VIEIRA, A.E.F.; FUJISAWA R.M.. High Levels of HDL Cholesterol: Protection or Cardiovascular Risk? Case Report. *Rev Bras Clin Med* ; 6: 279-281, 2008
25. GILES G.G.; ENGLISH D.. The Melbourne Collaborative Cohort Study. *IARC Sci Publ* 156: 69–70, 2002
26. JAMES R.W.; DEAKIN S.P.. The importance of high density lipoproteins for paraoxonase 1 secretion, stability, and activity. *Free Radic Biol Med* 37: 1986-94, 2004
27. JARDINI F.A.R.; MANCINI FILHO J.. Avaliação da atividade antioxidante em diferentes extratos da polpa e sementes da romã (*Punica granatum*, L.). *Rev Bras Cienc Farm* 43(1): 137-147, 2007
28. JARVIK, G.P.; TSAI N.T.; MCKINSTRY L.A.; *et al.* Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb* 22 (8): 1329-33, 2002
29. KAO Y.; DONAGHUE K.C.; CHAN A.; BENNETTS B.H.; KNIGHT J.; SILINK M.. Paraoxonase gene cluster is a genetic marker for early microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med* 19 (3): 212-5, 2002



30. KLEEMOLA P.; FREESE R.; JAUHAINEN M.; PAHLMAN R.; ALFTHAN G.; MUTANEN M.. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis* 160: 425-32, 2002
31. KLIMOV A.N.; GUREVICH V.S.; NIKIFOROVA A.A.; SHATILINA L.V.; KUZMIN A.A.; PLAVINSKY S.L.; TERYUKOVA N.P. Antioxidative activity of high-density lipoprotein in vivo. *Atherosclerosis* 100: 13–8, 1993
32. LEE, C. T.; ROWLEY, K.; JENKINS, A.J. ; *et al.* Paraoxonase activity in Greek migrants and Anglo-Celtic persons in the Melbourne collaborative cohort survey: relationship relationship to dietary markers. *Eur J Nutr* 44: 223–230, 2005
33. LIMA, E.; COUTO, R.D.. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. *J Bras Patol Med Lab*, Rio de Janeiro, 42(3), 2006
34. MACKNESS, M.I.; ARROL, S.; DURRINGTON, P.N.. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 286: 152–154, 1991<sup>a</sup>
35. MACKNESS M.I.; ARROL S.; ABBOTT C.; DURRINGTON P.N.. Protection of low density lipoprotein against oxidative modification by high density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 104: 129–35, 1993
36. MACKNESS B.; DURRINGTON P.N.; MACKNESS M.I.. The paraoxonase gene family and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidology* 13: 357–362, 2002
37. MARTINS I. S.; COELHO L.T.; MAZZILLI R.N.; SINGER J.M.; SOUZA C.U.; ANTONIETO J.A. *e col.* Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes mellitus em população da área metropolitana da região sudeste do Brasil: I - Metodologia da pesquisa. *Rev Saúde Pública* 27(4), 1993
38. MASELLI L.M.F.. Estudo dos polimorfismos das paraoxonases 1 e 2 em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana e avaliação do potencial de peroxidação lipídica. 2007. 303 f. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007
39. MCCALL M.R.; FREI B.. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radic Biol Med* 26: 1034–53, 1999
40. NUS M.; FRANCES F.; LIBRELOTTO J.; CANALES A.; CORELLA D.; SANCHEZ-MONTERO J.M.; SANCHEZ-MUNIZ F.J.. Arylesterase activity and antioxidant status depend on PON1-Q192R and PON1-L55M polymorphisms in

subjects with increased risk of cardiovascular disease consuming walnut-enriched meat. *J Nutr* 137 (7): 1783-8, 2007

41. OBATA, T.; ITO T.; YONEMURA A.; AYORI M.; NAKAMURA H.; OHSUZU F.. R192Q paraoxonase gene variant is associated with a change in HDL-cholesterol level during dietary caloric restriction in nondiabetic healthy males. *J Atheroscler Thromb* 10(1): 57-62, 2003
42. OOMEN C.M.; OCKE M.C.; FESKENS E.J.; VAN ERP-BAART M.A.; KOK F.J. & KROMHOUT D.. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 357: 746 – 751, 2001
43. PINIZZOTTO M.; CASTILLO E.; FIAUX M.; TEMPLER E.; GAILLARD R.C.; RUIZ J.. Paraoxonase2 polymorphisms are associated with nephropathy in Type II diabetes. *Diabetologia* 44(1): 104-7, 2001
44. PRIMO-PARMO S.L.; SORENSON R.C.; TEIBER J; La Du B.N.. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (*PONI*) is one member of a multigene family. *Genomics* 33: 498 –507, 1996
45. PUK, C.G.. Tamanho da HDL e a capacidade de receber colesterol, éster de colesterol, fosfolipídeos e triglicerídeos de uma lipoproteína artificial (LDE): estudo com pacientes em transplante cardíaco em andamento. 2007. 124 f. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007
46. RANTALA M.; SILASTE M.; TUOMINEN A.; KAIKKONEN J.; SALONEN J.T; ALFTHAN G.; ARO A.; KESA<sup>^</sup>NIEMI A.. Dietary Modifications and Gene Polymorphisms Alter Serum Paraoxonase Activity in Healthy Women. *J Nutr* 132: 3012–3017, 2002
47. REDDY S.T.; WADLEIGH D.J.; GRIJALVA V.; HAMA S.; GANGOPADHYAY A.; SHIH D.M.; LUSIS A.J.; NAVAB M.; FOGELMAN A.M.. HUMAN Paraoxonase-3 Is an HDL-Associated Enzyme With Biological Activity Similar to Paraoxonase-1 Protein but Is Not Regulated by Oxidized Lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:542-547, 2001
48. REDDY S.T.; DEVARAJANA A.; BOURQUARDA N.; SHIHA D.; FOGELMAN A.M.. Is it just paraoxonase 1 or are other members of the paraoxonase gene family implicated in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 19:405–408, 2008

49. ROBERTS C.K.; NG C.; HAMA S.; ELISEO A.J.; BARNARD R.J.. Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *J Appl Physiol* 101(6): 1727-1732, 2006
50. ROCK W.; ROSENBLAT M.; MILLER-LOTAN R.; LEVY A.P.; ELIAS M.; AVIRAM M.. Consumption of Wonderful Variety Pomegranate Juice and Extract by Diabetic Patients Increases Paraoxonase 1 Association with High-Density Lipoprotein and Stimulates Its Catalytic Activities. *J Agric Food Chem* 56: 8704–8713, 2008
51. SALES R.L.; COSTA N.M.B.; MONTEIRO J.B.R.; PELUZIO M.C.G.; COELHO S.B.; OLIVEIRA C.G. *et al* . Efeitos dos óleos de amendoim, açafrão e oliva na composição corporal, metabolismo energético, perfil lipídico e ingestão alimentar de indivíduos eutróficos normolipidêmicos. *Rev Nutr* 8(4): 499-511, 2005
52. SAMPSON M.J.; BRASCHI S.; WILLIS G.; B. ASTLEY S.. Paraoxonase-1 (PON-1) genotype and activity and *in vivo* oxidized plasma low-density lipoprotein in Type II diabetes. *Clin Sci* 109: 189–197, 2005
53. SANGHERA D.K.; ASTON C.E.; SAHA N.; KAMBOH M.I.. DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (PON1 and PON2) are associated with the risk of coronary heart disease. *Am J Human Genet* 19: 36–44, 1998
54. SHIH D.M.; XIA Y.; WANG X.; WANG S.S.; BOURQUARD N.; FOGELMAN A.M.; LUSIS A.J.; REDDY S.T.. Decreased Obesity and Atherosclerosis in Human Paraoxonase 3 Transgenic Mice. *Circ Res* 100: 1200-1207, 2007
55. STRUNZ C.C.; OLIVEIRA T.V.; VINAGRE J.C.; LIMA A.; COZZOLINO S.. Brazil nut ingestion increased plasma selenium but had minimal effects on lipids, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function in human subjects. *Nutr Res* 28 (3):151-5, 2008
56. SUTHERLAND W.; WALKER R.; DE JONG S.; VAN RIJ A.; PHILLIPS V.; WALKER H.. Reduced postprandial serum paraoxonase activity after a meal rich in used cooking fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 1340-7, 1999
57. TOMAS M.; SENTI M.; ELOSUA R.; VILA J.; SALA J.; MASIA R.; MARRUGAT J.. Interaction between the Gln-Arg 192 variants of the paraoxonase gene and oleic acid intake as a determinant of high-density lipoprotein cholesterol and paraoxonase activity. *Eur J Pharmacol* 432: 121-128, 2001

58. VAN DER GAAG M.S.; VAN TOL A.; SCHEEK L.M.; *et al.* Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis* 147:405-410, 1999
59. VEGA-LÓPEZ S.; Ausman L.M.; Jalbert S.M.; Erkkila A.T.; Lichtenstein A.H.. Palm and partially hydrogenated soybean oils adversely alter lipoprotein profiles compared with soybean and canola oils in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 84:54–62, 2006
60. VILAR, LUCIO. *Endocrinologia clínica*. 3ª ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 988 p. 2006
61. WALLACE A.J.; SUTHERLAND W.H.; MANN J.I.; WILLIAMS S.M.. The effect of meals rich in thermally stressed olive and safflower oils on postprandial serum paraoxonase activity in patients with diabetes. *Eur J Clin Nutr* 55: 951-8, 2001
62. WANG, C.S.; BRIGGS, M.R.. HDL: the metabolism, function, and therapeutic importance. *Chem Rev* 104: 119-137, 2004
63. WHEELER, J.G.; KEAVNEY, B.D.; WATKINS, H.; COLLINS, R. AND DANESH, J.. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11 212 cases of coronary heart disease and 12 786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet* 363: 689–695, 2004
64. ZANELLA A.M.; SOUZA D.R.S.; GODOY M.F.. Influência do exercício físico no perfil lipídico e estresse oxidativo. *Arq Ciênc Saúde* 14(2):107-12, 2007

## APÊNDICE

### Ficha de análise

Nome do Artigo	
Autor	
Revista /Ano/ Qualis	
Desenho do Estudo	
População/ N	
Metodologia Tipo de Intervenção Análise Estatística	
Resultados Principais	
Discussão Limitações do Estudo	
Conclusões	
Citações	