

## Ácido linoléico conjugado (CLA) e sua relação com a doença cardiovascular e os fatores de risco associados

Letícia Groff Funck, Daniel Barrera-Arellano y Jane Mara Block

Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos (CAL), CCA, UFSC, Florianópolis, Brasil  
Laboratório de Óleos e Gorduras, Faculdade de Engenharia de Alimentos (FEA), UNICAMP, Campinas, Brasil

**RESUMO.** O termo CLA (ácido linoléico conjugado) corresponde a uma mistura de isômeros posicionais e geométricos do ácido linoléico, sendo que, dois destes isômeros (9*c*, 11*t* e 10*t*, 12*c*) possuem atividade biológica. Esta revisão aborda aspectos relacionados ao CLA (fontes, síntese, distribuição em tecidos humanos, atividades fisiológicas), bem como sua relação com as doenças cardiovasculares. A maioria dos estudos atribui efeitos benéficos associados com o consumo de CLA na redução de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como redução de colesterol e triacilgliceróis plasmáticos. Outras pesquisas demonstram a redução de processos ateroscleróticos. No entanto, vários estudos indicam que o CLA não apresenta efeitos benéficos ou inclusive pode apresentar efeitos negativos. Portanto e a pesar do grande número de estudos relacionados ao CLA, considera-se prematura qualquer recomendação para a ingestão de estes compostos, além dos já presentes naturalmente nos alimentos de uma dieta variada.

**Palavras chave:** CLA, doenças cardiovasculares, colesterol plasmático, triacilgliceróis, lipoproteínas.

**SUMMARY.** Conjugated linoleic acid (CLA) and its relationship with cardiovascular disease and associated risk factors. The term CLA (conjugated linoleic acid) corresponds to a mixture of positional and geometric isomers of linoleic acid, of which two (9*c*/, 11*t*/ and 10*t*/, 12*c*/) have biological activity. This review covers aspects related to CLA (sources, synthesis, distribution in human tissues, physiological activity), as well as its relationship with cardiovascular diseases. Most studies attribute the beneficial effects associated to the consumption of CLA to the reduction of risk factors for the development of cardiovascular diseases, such as the reduction of plasmatic triacylglycerols and cholesterol. Other research demonstrates the reduction of atherosclerotic processes. However, many studies indicate that CLA does not present beneficial effects or may even present negative effects. Thus, although there are a great number of studies related to CLA, we consider it premature to make any recommendation for the ingestion of these compounds, apart from those naturally present in a healthy diet.

**Key words:** CLA, cardiovascular disease, plasmatic cholesterol, triacylglycerols, lipoproteins.

### INTRODUÇÃO

O termo ácido linoléico conjugado (CLA), refere-se a uma mistura de isômeros do ácido linoléico (ácido *cis*-9, *cis*-12 octadecadienóico) (1) e foi descoberto por cientistas da Universidade de Wisconsin em Madison (USA) no final da década de 70. Este grupo de compostos têm sido objeto de um grande número de pesquisas e representa um novo e extenso campo da ciência de ácidos graxos e sua relação com a saúde humana. Entre os efeitos benéficos potenciais relatados estão efeitos na composição corporal, nas doenças cardiovasculares e no sistema imunológico (diabetes e câncer).

CLA é a denominação comum de um grupo de ácidos graxos com 18 átomos de carbono, consistindo num grupo de isômeros de posição e geométricos com duas duplas ligações conjugadas, ou seja, duplas que não são separadas por um grupo metileno, como no caso do ácido linoléico (LA), que é um dieno não-conjugado (1). A estrutura do ácido linoléico e de dois de seus isômeros conjugados pode ser observada na Figura 1.

Diferente do LA, doze diferentes isômeros de CLA são possíveis, dependendo da localização das duplas ligações e de sua isomeria geométrica (1). A distinção dos isômeros é importante uma vez que os mesmos podem apresentar diferentes atividades *in vivo* (1-3). As duplas ligações no CLA podem estar localizadas nas posições C8 e C10; C9 e C11; C10 e C12 ou C11 e C13, originando assim a designação do dieno conjugado. Cada uma das duplas ligações pode estar na configuração *cis* ou *trans* ou nas diversas combinações *cis-trans* nas moléculas (4).

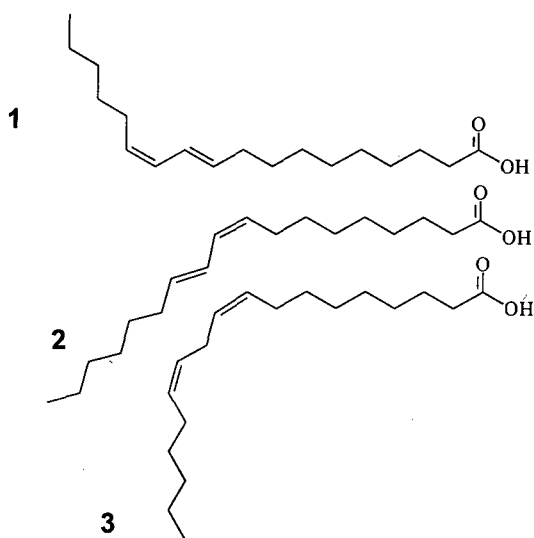
Dois dos isômeros de CLA (9*c*, 11*t* e 10*t*, 12*c*) são conhecidos por possuírem atividade biológica. Isolar cada um destes isômeros é difícil e caro, sendo que a maioria dos estudos com CLA tem sido realizada utilizando uma mistura comercialmente produzida a partir de óleos vegetais, contendo de 40% a 45% de cada isômero (1,3,4).

A presente revisão tem como objetivo apresentar e comentar pesquisas relacionadas com a influência do CLA na prevenção de doenças cardiovasculares e com os fatores de risco associados. Para tanto, foram abordados os seguintes

temas: fontes de CLA, síntese de CLA, ingestão e concentração de CLA em tecidos humanos, atividade fisiológica, relação com doenças cardiovasculares, segurança na alimentação, suplementação e limitações nos estudos com CLA.

FIGURA 1

Estruturas dos isômeros 1) CLA 10t,12c. 2) CLA 9c,11t. 3) ácido linoléico (C18:2 (9c, 12c))



### Fontes de CLA

O CLA é produzido naturalmente pelas bactérias fermentativas presentes no estômago (rúmen) de animais ruminantes e está presente em maiores concentrações em carnes, leite e seus derivados, sendo C18:2 (9c,11t) o isômero predominante (5-7).

As concentrações de CLA em produtos lácteos variam de 2,9 a 8,92 mg/g de gordura, sendo que o isômero 9c,11t representa entre 73% a 93% do total de CLA (1). Na Tabela 1 podem ser observadas as principais fontes de CLA na dieta.

Fritsche e Steinhart determinaram o teor de CLA em alimentos consumidos na Alemanha, sendo os produtos lácteos considerados a principal fonte (8). O estudo realizado por Shantha, Crum e Decker nos Estados Unidos mostrou que o teor de CLA no leite variou de 0,63% a 1,16% e em queijos variou de 0,40% a 1,70% do total de ácidos graxos. Em carnes, essa quantidade variou entre 0,11% (em animais não-ruminantes como coelhos) e 1,20% (em ruminantes como o cordeiro). Em carnes processadas como mortadelas e salsichas, a variação foi de 0,27% a 0,44%, sendo que as concentrações de CLA não parecem ser influenciadas pelas condições de processamento e fermentação (9). A concentração de CLA em peixes foi de 0,01% a 0,09%, e em óleos vegetais comestíveis (soja, oliva, girassol e algodão) e margarinas os teores foram pouco expressivos (<0,01%) (8). Chin, Liu,

Storkson, Ha e Pariza reportaram um total de 0,48; 0,55 e 0,70 g de CLA/100 g de lipídios em iogurte, leite homogêneo e leite condensado respectivamente (10).

TABELA 1  
Teor de CLA em alimentos não cozidos

Alimento	Total de CLA (mg/g de gordura)	Isômero 9c, 11t (%)
<i>Carnes</i>		
Carne bovina moída	4,3	85
Lingüiça bovina defumada	3,8	84
Carne de vitela	2,7	84
Carne de cordeiro	5,6	92
Carne de porco	0,6	82
<i>Aves domésticas</i>		
Frango	0,9	84
Carne de peru moída	2,5	76
<i>Frutos do mar</i>		
Salmão	0,3	n.d.*
Truta	0,5	n.d.*
Camarão	0,6	n.d.*
<i>Laticínios</i>		
Leite homogeneizado	5,5	92
Manteiga	4,7	88
Coalhada	4,6	90
Iogurte natural	4,8	84
Sorvete	3,6	86
Queijo Cheddar	3,6	93
Queijo Mussarela	4,9	95
Queijo Cottage	4,5	83
<i>Óleos vegetais</i>		
Algodão	0,7	44
Girassol	0,4	38
Canola	0,5	44
Milho	0,2	39

\*n.d. – não detectável.

Fonte: (10).

Concentrações de CLA foram determinadas em carne bovina crua, cozida, frita, assada, em microondas e também em carne estocada sob refrigeração (9). Os processos estudados (fritura, cozimento, assado e microondas) não produziram qualquer mudança expressiva no conteúdo de CLA (0,31 a 0,85 g/100 g de gordura). As reações de oxidação também não alteraram os teores de CLA, sugerindo que estes não são modificados durante o processamento e estocagem. Werner, Luedecke e Shultz quantificaram isômeros de CLA em três tipos de queijos Cheddar e não houve diferença significativa na concentração total de CLA, mas houve na concentração individual dos isômeros (por exemplo, 9c, 11t), provavelmente devido a diferenças nas culturas utilizadas e

nas condições de processamento dos queijos (12). Shanta, Ram, O'Leary, Hicks e Decker verificaram que iogurte desnatado feito com leite pasteurizado tem o conteúdo de CLA aumentado (5,25 mg de CLA/g de gordura) em relação ao não pasteurizado (4,40 mg CLA/g de gordura) (13).

### Síntese de CLA

A formação de CLA tem sido atribuída aos fatores: oxidação do ácido linoléico via radicais livres, aquecimento e reações enzimáticas microbianas (isomerização) envolvendo os ácidos linoléico e linolênico no rúmen de gado bovino e de outros animais ruminantes (14).

Um grande número de espécies de bactérias do rúmen (o primeiro compartimento do estômago de ruminantes) produzem CLA a partir da biohidrogenação do ácido linoléico e linolênico através de enzimas específicas (linoleato isomerases) (2,5). Estas bactérias podem ser divididas em dois grupos: bactérias do grupo A) hidrogenam, principalmente, ácidos linoléico e linolênico formando ácido 11-trans octadecenóico ou ácido vacênico (C18:1(11 trans)), além de menores quantidades de outros isômeros de posição e estereoisômeros do mesmo ácido e bactérias do grupo B) que são capazes de hidrogenar uma ampla variedade de ácidos octadecenóicos formando ácido esteárico (15).

A principal via para a formação do isômero CLA 9c,11t em leite de vaca parece ser por meio da isomerização do LA (ácido alfa-linoléico) a CLA pela bactéria gram-negativa e anaeróbica *Butyvirio fibrisolvens*. O isômero 9c,11t pode ser absorvido ou biohidrogenado para ácido vacênico (ácido 11t-octadecenóico). Após a absorção, este ácido pode ser convertido a CLA 9c,11t pela enzima estearil-CoA desaturase (SCD) ou delta-9 desaturase (2,4). Como visto, o CLA também é formado como um intermediário da biohidrogenação do ácido linoléico (15).

Os níveis e a distribuição de isômeros de CLA em carne bovina e leite podem ser afetadas pela população microbiana no rúmen e pela alimentação do animal (4). Uma grande quantidade de ácido linoléico na dieta e um aumento na biohidrogenação são os dois principais fatores que contribuem para elevar a concentração dos compostos intermediários, como CLA e ácidos graxos *trans* monoinsaturados (15).

O ácido linoléico pode ser convertido em CLA 10t,12c através da ação da bactéria *Propionibacter* (16). O leite de vaca pode conter CLA 10t,12c, tanto quanto ácido 10t octadecenóico. Por analogia à formação do ácido 11t octadecenóico na via de biohidrogenação de CLA 9c,11t; o ácido 10t octadecenóico também pode formar CLA 10t, 12c por biohidrogenação do ácido linoléico no rúmen. Visto que mamíferos não possuem a enzima delta-12 desaturase, segue-se que CLA 10t,12c presente em tecidos de ruminantes deve provir de sua absorção pelo trato gastrointestinal (2,15).

Comercialmente os isômeros de CLA podem ser

produzidos por tratamentos térmicos a pH altos ou por hidrogenação parcial do ácido linoléico (18). O principal objetivo da síntese química é a obtenção de um produto de composição definida e com atividade biológica máxima. Assim, têm-se desenvolvido métodos para transformar o ácido linoléico em seus isômeros CLA 9c,11t e 10t,12c (2). O conteúdo total de CLA e sua distribuição isomérica são os dois parâmetros de qualidade mais importantes em produtos comerciais. Fontes comerciais como as cápsulas de CLA representam uma fonte concentrada de CLA e tem sido utilizadas para suplementar a dieta e/ou complementar as quantidades presentes nos alimentos, muito embora não existam recomendações nutricionais sobre a ingestão de CLA.

Yu, Adams e Watkins analisaram quatro produtos de CLA (cápsulas) observando diferenças significativas entre eles em relação a: conteúdo de CLA (variação de 65,1 a 77,9 mg/100mg do total de ácidos graxos), distribuição de isômeros (isômero CLA 9c, 11t variou de 24,3 a 37,7 mg/100 mg do total de ácidos graxos) e composição de ácidos graxos (ácidos palmítico, esteárico e oléico foram detectados em todas as amostras, mas o ácido linoléico não estava presente numa delas) – as quantidades de ácidos graxos não-CLA variaram consideravelmente em cada amostra (19). A diferença no conteúdo total de CLA pode ser devido ao nível de ácido linoléico nos óleos originais usados para produzir CLA (quanto menor o teor de ácido linoléico, menor será a quantidade de CLA produzida), às condições nas reações de isomerização (influenciam as concentrações de isômeros *t*, *t*-CLA e *c*, *c*-CLA) e aos outros ingredientes adicionados nos produtos, que podem influenciar a atividade biológica dos produtos de CLA. Estes outros ingredientes deveriam ser informados ao consumidor (19).

### Ingestão e concentração de CLA em tecidos humanos

A ingestão de ácido rumênico (RA = C18(2) 9c,11t) nos Estados Unidos e Alemanha é estimada em 50 a 250 mg/dia e 350 a 430 mg/dia respectivamente (20). A ingestão de CLA na população alemã foi avaliada de acordo com seus hábitos de consumo e reportou-se uma ingestão diária para mulheres de 360 mg/d e para homens de 440 mg/d (8). No Canadá, ao estudar-se um pequeno grupo de jovens (n = 22), foi estimada a ingestão média diária do isômero do CLA 9c,11t de 94,9 ± 40,6 mg/d, com variação entre 15 e 174 mg/d (21).

A concentração de CLA em leite humano e em fórmulas infantis foi determinada. As amostras (n = 14) foram coletadas entre 3 dias e 10 meses após o parto e congeladas. A concentração total de CLA variou de 2,23 a 5,43 mg/g de gordura e em 57% das amostras o isômero 9c,11t correspondeu a uma faixa de 83 a 100% (22). Não foi verificado nenhum efeito estatístico significativo entre o teor de CLA e o tempo de coleta do leite após o parto (20). A variação na quantidade total de CLA e do isômero 9c,11t em leite humano deve-se

provavelmente à variação na ingestão de CLA, já que humanos não sintetizam esta molécula (15).

Nas fórmulas infantis ( $n = 4$ ) a concentração de  $9c,11t$  variou de quantidades indetectáveis a 2,04 mg/g de gordura, enquanto que o CLA total variou de quantidades indetectáveis a 2,50 mg/g de gordura. Foram verificados altos teores do isômero  $9c, 11t$  em algumas fórmulas infantis, porque estas preparações podem conter até 30% de seus lipídios totais provenientes de sebo bovino (2,6 mg de CLA/g de gordura) (22).

A maior parte do CLA detectável em tecidos humanos é proveniente da dieta, ainda que possa ser produzido por síntese endógena através da desaturação de C18:1  $11t$  (ácido vacênico) pela delta-9 desaturase (6). O CLA é incorporado em tecidos fetais e de neonatos. A ingestão de CLA durante a lactação resulta no aumento da concentração de CLA no leite materno. Foi reportada a concentração de CLA  $9c, 11t$  em leite materno de aproximadamente 5,8 mg de CLA/100g de gordura em mulheres australianas e de 3,64 mg de CLA/100 g de gordura em mulheres americanas (23). A suplementação com CLA em mulheres lactantes tem mostrado redução no conteúdo de gordura no leite (20).

Em tecido adiposo humano foi verificada a presença de dois isômeros menos abundantes ( $9t,11c$  e  $9c,11c$ ), além dos isômeros de CLA  $9c,11t$  e  $9t,11t$  (24).

#### Atividade fisiológica

Entre os benefícios à saúde atribuídos ao CLA destacam-se: anticarcinogênese (25,26), antiaterosclerose (27), inibição de radicais livres (28,29), alteração na composição e no metabolismo do tecido adiposo (30-34), imunomodulação (35,36), atividade antibacteriana (19,37) e antidiabéticas (18,38).

Muitos estudos têm sido realizados utilizando misturas de isômeros de CLA (Tabela 2, o que torna difícil explicar os efeitos ou mecanismos encontrados e, principalmente, a que isômero atribuir os mesmos. Diferentes isômeros apresentam atividades distintas e mecanismos de ação em tecidos e órgãos específicos, por exemplo, o isômero CLA  $9c,11t$  é associado com propriedades anticarcinogênicas e o isômero CLA  $10t,12c$  está associado com efeitos no metabolismo de lipídios e composição corpórea (2).

A maioria das pesquisas publicadas utilizam CLA sintetizado por isomerização do ácido linoléico e que contém predominantemente os isômeros CLA  $9c,11t$  (43%) e CLA  $10t,12c$  (44%). Os isômeros ativos do CLA ainda não foram totalmente identificados, mas tem-se assumido que o isômero  $9c,11t$  é a forma ativa, já que constitui 80 a 90% dos isômeros encontrados em gorduras animais (35).

### CLA E doenças cardiovasculares

#### a) Estudos em animais

Estudos em animais indicam que o CLA apresenta efeitos positivos sobre os fatores de risco relacionados com doenças cardiovasculares, reduzindo o colesterol plasmático e os níveis de triacilgliceróis e melhorando a sensibilidade à insulina (4). Detalhes relacionados com os estudos realizados em animais, determinando o efeito de dietas enriquecidas com CLA no metabolismo de lipoproteínas e aterosclerose, estão apresentados na Tabela 2.

Lee, Kritchevsky e Pariza demonstraram que em coelhos o CLA reduz significativamente as concentrações de triacilgliceróis plasmáticos e os níveis de LDL-colesterol (lipoproteína de baixa densidade), porém sem alteração significativa nos níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade) (39).

Neste mesmo estudo, os exames histológicos mostraram que a superfície da aorta envolvida com lesões ateroscleróticas foi 12% menor em coelhos suplementados com dieta aterogênica (14% de lipídios e 0,1% de colesterol) adicionada de 0,5 g de CLA/dia durante 22 semanas. Os autores esclarecem que (este valor não foi estatisticamente significativo, mas foi biologicamente relevante).

Na avaliação histológica, da deposição de lipídios e desenvolvimento de tecido conectivo nas artérias torácica e abdominal, foi observado um número menor de casos classificados como graves no grupo suplementado com CLA em relação ao grupo controle.

Embora dietas com CLA (0,1; 0,5 e 1 g /100g de ração, durante 90 dias) em coelhos machos New Zealand (brancos) tenham aumentado a concentração lipídica (colesterol total e triacilgliceróis) no plasma, quando comparada com a dieta controle, ocorreu uma substancial regressão (-31%) no grupo alimentado com 1% de CLA na aterosclerose estabilizada no arco aórtico (provocada por dietas contendo 0,1-0,2% de colesterol). O mecanismo pelo qual CLA reduz o processo de aterosclerose ainda é incerto (40). O mesmo grupo de pesquisadores em um estudo posterior (41) com a mesma espécie de coelhos, alimentados com dieta aterogênica (com 0,2% de colesterol) adicionada de 0,05, 0,075, 0,10 ou 0,50 g de CLA/100 g de ração (42,8% do isômero  $9c,11t$  e 44,8% do isômero  $10t,12c$ ) durante 90 dias observaram que a gravidade da aterosclerose nas artérias aórtica e torácica foi reduzida com o aumento dos níveis de CLA na dieta. Na artéria aórtica, a gravidade das lesões diminuiu de 20, 31, 40 e 60% em coelhos alimentados com 0,05; 0,075; 0,10 e 0,50% de CLA, respectivamente, e na artéria torácica foi de 8, 24, 33 e 56% conforme o aumento dos níveis de CLA na dieta. Neste estudo, a gravidade da aterosclerose foi reduzida em 37,5% com a ingestão de 0,1 g de CLA/100 g de ração. Os referidos estudos indicam que os efeitos observados ocorrem com baixos níveis de ingestão de CLA, ou seja, em concentrações compatíveis às encontradas numa dieta normal.

TABELA 2  
Efeito das dietas enriquecidas com CLA no metabolismo de lipoproteínas plasmáticas e aterosclerose

Referência	Modelo animal	Detalhes da dieta	CLA (g/100g de ração)	Período de estudo (dias)	TG	C T	H DL	L D L	Aterosclerose
(40)	Coelhos	Gordura: 140 g/kg CLA (composição de isômeros não determinada) – 0,5 g/d	5	154	↓	↓	↔	↓	↓
(43)	Hamsters	Gordura: 150 g/kg (35 % da energia) Dieta hipercolesterolêmica (controle) Baixo-CLA (94% 9c, 11t; 9t, 11c; 10t, 12c) Médio-CLA (94% 9c, 11t; 9t, 11c; 10t, 12c) Alto-CLA ( 94% 9c, 11t; 9t, 11c; 10t, 12c)	-- 0,06 0,11 1,1	77	-- ↓ ↓ ↑	-- ↓ ↓ ↓	-- ↔ ↔ ↔	-- ↓ ↓ ↓	-- ↓ ↓ ↓
(44)	Hamsters machos F <sub>1</sub> B	Dieta hipercolesterolêmica (controle) Dieta hipercolesterolêmica mais 1% de CLA (p/p) (94% 9c, 11t; 9t, 11c; 10t, 12c) Dieta hipercolesterolêmica mais 1% de LA (p/p)	-- 1 --	84	-- ↔ ↓	-- ↓ ↓	-- ↔ ↔	-- ↓ ↓	-- ↓ ↔
(45)	Camundongos C57BL/6	Gordura: 150 g/kg Dieta baixa em CLA (composição de isômeros não determinada) Dieta rica em CLA (composição de isômeros não determinada)	-- 2,5 5	105	↔ ↓	↔ ↔	↔ ↑	N / A N / A N / A	↑ ↔
(46)	Suínos (fêmeas adultas)	Dieta isoenergética (controle) Dieta isoenergética contendo 1% de CLA (p/p)	-- 1	42	-- ↑	-- N/A	-- ↔	-- ↑	-- N/A
(41)	Coelhos machos brancos New Zealand	Gordura: 140 g/kg (33 % da energia) CLA (43 g 9c, 11t, 44 g 10t, 12c/100g de ácidos graxos) + 2 g de colesterol/kg de dieta. CLA (43 g 9c, 11t, 44 g 10t, 12c/100g de ácidos graxos) + 1 g de colesterol/kg de dieta. CLA (43 g 9c, 11t, 44 g 10t, 12c/100g de ácidos graxos) + 0 g de colesterol/kg de dieta.	-- 0,1 0,5 1	-- 90	-- ↔ ↔ ↑	-- ↔ ↔ ↑	-- ↔ ↔ N/A	-- N / A N / A N / A	-- ↓ ↓ ↓
(52)	Hamsters	Gordura: 131 g/kg (30 % da energia) Mistura de CLA (50 g 9c, 11t, 50 g 10t, 12c/100g de ácidos graxos) CLA 9c, 11t CLA 10t, 12c	-- 6 5-6 4-9	56 56	-- ↑ ↔ ↑	-- ↔ ↔ ↔	-- ↓ ↔ ↓	-- ↓ ↔ ↓	-- N/A N/A N/A N/A

Referência	Modelo animal	Detalhes da dieta	CLA (g/kg de dieta)	Período de estudo (d)	TG	CT	HDL	LDL	Aterosclerose
(42)	Coelhos brancos New Zealand	Dieta aterogênica com 0,2% de colesterol (controle) Dieta mais 0,05% de CLA (42,8% 9c, 11t; 44,8% 10t, 12c). Dieta mais 0,075% de CLA (42,8% 9c, 11t; 44,8% 10t, 12c). Dieta mais 0,10% de CLA (42,8% 9c, 11t; 44,8% 10t, 12c). Dieta mais 0,50% de CLA (42,8% 9c, 11t; 44,8% 10t, 12c).	0,05 0,075 0,10 0,50	90	-- ↑ ↑ ↑	-- ↑ ↔ ↑	-- ↓ ↑ ↑	-- N/A N/A N/A	-- ↓ ↓ ↓
(53)	Hamsters	Gordura: 145 g/kg Dieta com LA (controle) Mistura de CLA (43 g 9c, 11t, 44 g 10t, 12c/100g de ácidos graxos) CLA 9c, 11t	-- 10 2	90	-- ↓ ↔	-- ↓ ↔	-- ↔ ↔	-- ↓ ↔	-- N/A N/A
(50)	Ratos	Dieta controle – LA (6% de óleo de soja, 1% de óleo de algodão rico em ácido linoleico) Dieta mais mistura de CLA (0,35% de 9c, 11t e 0,35% de 10t, 12c) Dieta mais CLA 9c, 11t (0,4%) Dieta mais CLA 10t, 12c (0,4%)	-- 0,7 0,4 0,4	26	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔	↔ ↔ ↔	N/A N/A N/A	N/A N/A N/A
(51)	Ratos	Dieta controle Dieta contendo 1,15% do isômero CLA 10t, 12c e 1,11% do isômero CLA 9c, 11t presentes na mistura comercial Clarinol G-80™	-- 2,26	14	-- N/A	-- ↓	-- ↓	-- N/A	-- N/A
(55)	Humanos normolipídemicos	Grupo controle (sem suplementação) Grupo com suplementação (3 g/d) com misturas dos isômeros de CLA 9c, 11t e 10t, 12c, 50:50 (p/p) e 80:20 (p/p)	--	56	-- ↓ ↔	-- N/A N/A	-- N/A N/A	-- N/A N/A	-- N/A N/A
(58)	Humanos (IMC = 25-35 kg/m <sup>2</sup> )	Dieta controle Dieta com 3,4 g de CLA/d Dieta com 6,8 g de CLA/d		94	-- N/A N/A	-- ↓ ↓	-- ↓ ↓	-- ↓ ↓	-- N/A N/A
(60)	Humanos (mulheres)	Controle (óleo de girassol) Dieta com 3,9 g de CLA/dia contendo os isômeros <i>cis</i> -9, <i>trans</i> -11 (11%) e <i>trans</i> -10, <i>cis</i> -12 (15%)		62	↔	↔	↔	↔	N/A

**Nota:** CLA: ácido linoleico conjugado; TG: triacilgliceróis, CT: colesterol total; ↑↓: variabilidade aumenta ou diminui comparada com os valores para dieta controle; ? : nenhuma diferença significativa em relação à dieta controle; c, *cis*, t, *trans*; N/A: variável não mensurada; IMC = índice de massa corpórea; HDL = Lipoproteína de alta densidade; LDL = Lipoproteína de baixa densidade.

\* As reduções nas severidades das lesões nas artérias aórtica e torácica foram dose-dependentes.

\*\* Apesar dos resultados indicarem NDS, as concentrações de colesterol total, triacilgliceróis e fosfolipídios tenderam a ser menores em ratos alimentados com preparações contendo CLA 10t, 12c, e houve tendência a aumentar os níveis de HDL em todos os grupos alimentados com CLA.

\*\*\* Apesar das reduções (↓) serem estatisticamente significativas, não foram clinicamente significantes.

\*\*\*\* Também não houve diferenças na coagulação sanguínea ou agregação plaquetária.

Nicolosi, Rogers, Kritchevsky, Scimeca e Hunt, estudaram hamsters alimentados com dieta hipercolesterolêmica sem adição de CLA (controle), com níveis variáveis de CLA (0,06; 0,11 e 1,1 g/100 g de ração) e com ácido linoléico (1,1 g/100 g de ração) adicionados à dieta controle durante 8 semanas (42). Os autores verificaram que o colesterol total plasmático foi significativamente reduzido de 21-26% nos três grupos alimentados com CLA (não dose-dependente) em relação ao grupo controle e de 8-14% em relação ao grupo do ácido linoléico. Houve também redução significativa nas frações de VLDL-colesterol e LDL-colesterol nos grupos alimentados com CLA e nos triacilgliceróis nos grupos alimentados com 0,06 e 0,11 g de CLA/100 g de ração. Os ateromas (área média) dos três grupos suplementados com CLA foram significativamente menores do que no grupo controle.

Outro estudo com hamsters (43), alimentados por 12 semanas com uma dieta hipercolesterolêmica – controle (20% de óleo de coco, 2% de óleo de algodão e 0,12% de colesterol (p/p)) suplementadas com 1% de CLA ou 1% de ácido linoléico (LA), por peso da ração, indicou que os grupos alimentados com CLA e LA apresentaram menores níveis de colesterol total (-13% e -19%) e colesterol não-HDL (-19% e -29%) plasmáticos em relação ao que recebeu apenas a dieta hipercolesterolêmica. As concentrações plasmáticas de triacilgliceróis foram menores no grupo que recebeu LA em relação ao grupo da dieta controle (-35%) e ao grupo CLA (-38%). Os hamsters alimentados com CLA tiveram redução significativa na formação de placa gordurosa na aorta em relação ao grupo de dieta controle (-47%) e ao grupo LA (-40%).

A redução nas concentrações plasmáticas de colesterol e aterosclerose em hamsters alimentados com CLA são similares às reportadas por Nicolosi, Rogers, Kritchevsky, Scimeca e Hunt (42), mencionadas anteriormente, e aos de Lee, Kritchevsky e Pariza (39) em coelhos, indicando que o CLA previne o aumento dos níveis de colesterol e atenua a aterosclerose.

Diferentemente dos estudos citados anteriormente, Munday, Thompson e James (44) verificaram que camundongos C57BL/6 alimentados com CLA (0,25 ou 0,5 g/100 g de ração de dieta aterogênica), durante 15 semanas, exibiram maiores graus de desenvolvimento de ateromas em relação ao grupo controle (sem adição de CLA na dieta). Em animais alimentados com CLA a razão HDL:colesterol total aumentou e o conteúdo de triacilgliceróis plasmáticos diminuiu em relação ao grupo controle.

Stangl, Muller e Krichgessner estudaram os efeitos de CLA sobre hormônios (insulina, tiroxina, triiodotironina) e metabólitos (hidroxibutirato, tocoferol, proteínas, glicose, uréia, creatinina e ATP sanguíneo) e lipoproteínas em suínos (fêmeas adultas) alimentados com dietas isoenergéticas contendo 0 (controle) e 1% de CLA (por peso) durante 6

semanas (45). Suínos tratados com CLA exibiram maior concentração de insulina no soro sanguíneo (37%) em relação a dieta controle. Os demais hormônios e os metabólitos não foram afetados pela dieta com CLA, enquanto que a concentração plasmática de ácidos graxos não-esterificados reduziu 38% em relação aos suínos que receberam a dieta controle, mas esta diferença não foi significativa. O soro sanguíneo dos animais alimentados com CLA mostrou uma tendência ao aumento dos níveis de triacilgliceróis, colesterol e fosfatidilcolina em lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade (LDL e VLDL), sendo que não houve diferenças entre os grupos na fração HDL. A razão LDL colesterol:HDL colesterol foi significativamente maior no grupo com adição de CLA à dieta, fato que tem sido positivamente correlacionado com aterogênese (46).

Os estudos com resultados adversos (45,46) aos demais podem ser explicados, talvez pela diferença entre a fisiologia dos animais (camundongos e suínos), já que os estudos com resultados positivos foram encontrados em coelhos e hamsters. Possíveis diferenças na ingestão de alimentos entre os grupos experimentais geralmente não são consideradas nos estudos, o que também pode ser uma interferência.

Experimentos *in vitro* mostram que o isômero 10*t*,12*c* reduz significativamente a secreção de apolipoproteína B de células Hep G2 (47). Tendo em vista que a apolipoproteína B é um componente da VLDL rica em triacilgliceróis, estes resultados sugerem que o isômero do CLA 10*t*,12*c* pode reduzir as concentrações plasmáticas de VLDL-triacilgliceróis e, ao mesmo tempo, pode inibir a síntese de ácidos graxos através da regulação da expressão do RNAm e da inibição da atividade da desaturase hepática estearoil-CoA (SCD hepática) (2,17,39). Outro estudo (48) mostrou que o isômero 10*t*,12*c*, mas não o isômero 9*c*,11*t*, foi o responsável pela inibição da atividade da SCD hepática. Sendo o fígado o órgão chave para a síntese de triacilgliceróis, a inibição da expressão e da atividade da SCD pode ser de grande importância no metabolismo de triacilgliceróis e de ácidos graxos e no mecanismo de redução da gordura corporal. O mecanismo pelo qual o isômero 10*t*,12*c* reduz a atividade da SCD parece ser bifurcado, tanto na inibição da expressão e da atividade enzimática da SCD (2).

Pesquisadores japoneses em 2003, estudaram o efeito individual dos isômeros de CLA no metabolismo de lipídios em ratos alimentados com dietas contendo LA, isômeros de CLA 9*c*,11*t* e 10*t*,12*c* adicionados isoladamente (0,8 g/100g de ração) ou uma mistura equivalente destes isômeros (0,4 g/100g de ração), durante 26 dias. As concentrações de colesterol total plasmático, triacilgliceróis e fosfolipídios mostraram-se menores em ratos alimentados com preparações de CLA contendo o isômero 10*t*,12*c*, enquanto houve uma tendência a aumentar a concentração de HDL-colesterol plasmático em todos os grupos alimentados com CLA. Os resultados sugerem

que isômeros individuais do CLA podem ter efeitos diferentes e que há uma provável interação destes no metabolismo de lipídios (49).

Um grupo de ratos alimentados com dieta controle rica em ácido esteárico mais azeite de oliva e outro com dieta teste com 30 g/kg de Clarinol G-80™, uma mistura comercial contendo 38,2% do isômero CLA 10*t*,12*c* e 36,9% do isômero CLA 9*c*,11*t* foi estudado durante 2 semanas. O CLA induziu à redução nos níveis de colesterol total plasmático, de lipoproteínas HDL e nas concentrações de fosfolipídios nas frações LDL e HDL (50).

Foi observado que uma mistura de CLA (isômeros 9*c*,11*t* e 10*t*,12*c*) e o isômero 10*t*,12*c* reduziram significativamente as concentrações de LDL- e HDL-colesterol e aumentaram as concentrações de VLDL-colesterol e triacilgliceróis plasmáticos, em hamsters. Diferentemente da maioria dos estudos realizados, os resultados desta pesquisa indicaram que o isômero 10*t*,12*c* afeta o metabolismo de lipoproteínas ao invés do isômero 9*c*,11*t* (51). Outro estudo (52) reportou que uma dieta rica em CLA 9*c*,11*t* não produz efeito significativo no metabolismo de lipoproteínas plasmáticas, porém as concentrações plasmáticas de triacilgliceróis e colesterol total foram significativamente reduzidas em hamsters alimentados com uma dieta enriquecida com uma mistura de CLA (isômeros 10*t*,12*c* e 9*c*,11*t*) em relação ao grupo controle (dieta com ácido linoléico). Estes resultados sugerem que CLA 10*t*,12*c* é o isômero ativo para os efeitos antiaterogênicos do CLA. Roche, Noone, Nugent e Gibney (2001) mostraram que uma dieta rica em CLA 9*c*,11*t* reduz significativamente as concentrações de triacilgliceróis, enquanto que uma dieta rica em CLA 10*t*,12*c* não teve efeito significativo em camundongos machos Ob/Ob hipertriacilglicerolêmicos.

### b) Estudos em humanos

De acordo com alguns autores (1,53), os efeitos observados para CLA dependem da espécie, raça e sexo dos roedores. Estas conclusões são importantes quando os dados obtidos em animais forem extrapolados para humanos.

Um aprimoramento no equilíbrio do metabolismo de lipoproteínas ricas em triacilgliceróis tem sido associado com os efeitos anti-aterogênicos do CLA em humanos, estudado em vários modelos com aterogênese induzida pela dieta.

O primeiro estudo duplo-cego placebo-controlado com suplementação de CLA em humanos (indivíduos normolipidêmicos) para investigar o efeito do CLA no metabolismo de lipoproteínas foi publicado em 2001 (54). O efeito da suplementação (3 g/d), durante 8 semanas, com misturas isoméricas de CLA em diferentes proporções (50:50 ou 80:20, p/p) dos isômeros 9*c*,11*t* e 10*t*,12*c* em sujeitos normolipêmicos, resultaram na observação de que a mistura isomérica 50:50 reduziu significativamente as concentrações de triacilgliceróis (-20%), enquanto que para a mistura 80:20

não foi observado nenhum efeito. Novamente foi indicado o isômero 10*t*,12*c* como redutor dos níveis de lipídios. A concentração plasmática de triacilgliceróis tem sido identificada como um fator de risco para as doenças cardiovasculares (55) e um importante contribuinte para a aterosclerose (56).

Um estudo (57) reportou a redução nos níveis de LDL (-0,1 a -0,3 nmol/L), HDL (-0,1 a -0,2 nmol/L) e colesterol total (-0,2 a -0,4 nmol/L) em humanos com índice de massa corpórea de 25-35 kg/m<sup>2</sup> alimentados com CLA (1,7; 3,4; 5,1 ou 6,8 g/dia durante 12 semanas) e, apesar de estatisticamente significativa, a redução não foi considerada clinicamente significativa.

Estudos comparando os efeitos de dietas com 3,9 g de CLA ao dia, contendo os isômeros 9*c*,11*t* (11%) e 10*t*,12*c* (15%), utilizando óleo de girassol como controle, não indicaram diferenças nos níveis plasmáticos de lipídios ou lipoproteínas, nem quaisquer diferenças na coagulação sanguínea ou agregação plaquetária (58,59). O uso de óleo de girassol como controle é questionável porque é rico em ácido linoléico, um ácido graxo que interfere no metabolismo de lipídios e na coagulação sanguínea.

Para determinar se os isômeros de CLA apresentam efeitos benéficos relacionados às doenças cardiovasculares, os isômeros CLA 9*c*,11*t* e CLA 10*t*,12*c* foram estudados em humanos (60). De acordo com os resultados obtidos, houve inibição da função plaquetária, evidenciada pela redução da agregação e a atenuação da formação de tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) a partir do ácido araquidônico exógeno (adicionado). Torres-Duarte e Vanderhoek (61) reportam um estudo *in vitro*, no qual incorporaram vários isômeros do CLA dentro de células endoteliais de veias umbilicais humanas (HUVECs) ou plaquetas e investigaram o efeito desta esterificação na formação de prostaciclina (PGI<sub>2</sub> – vasodilatador) e tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub> – vasoconstritor). Os resultados indicaram que o efeito de CLA na formação de prostanóides celulares em células endoteliais e plaquetas pode ser inibitório ou estimulante. O efeito obtido parece depender do isômero específico do CLA, da forma (ácido graxo livre ou esterificado) e do estado das células (em repouso ou estimuladas). Estes resultados indicam que o CLA pode ter efeitos múltiplos e complexos na homeostase vascular *in vivo*.

Um grupo de pesquisadores (62) examinou os efeitos de quatro isômeros comerciais de CLA (25 µM de 9*c*,11*t*; 9*t*,11*t*; 9*c*,11*c* e 10*t*,12*c* separadamente) na agregação plaquetária induzida por colágeno e observaram que o maior efeito foi obtido com o isômero 9*t*,11*t* e o menor com o isômero 9*c*,11*c*. Além disso, este estudo representa a primeira indicação de que o isômero CLA 9*c*,11*c*, quando esterificado em lipídios de plaquetas, estimula a atividade da fosfolipase celular, fato que pode explicar o aumento da produção de tromboxano (TXB<sub>2</sub> – metabólito inativo do pró-agregatório TXA<sub>2</sub>) em plaquetas.

Tem sido aceito que os radicais livres e a oxidação mediada por radicais têm um papel importante em muitos processos patológicos, como na carcinogênese e aterosclerose (63). A capacidade do CLA (CLA 9*c*,11*t* 35,0% e CLA 10*t*,12*c* 35,8%) na captura de radicais livres foi estudada e observou-se que o CLA (50 mM) foi muito menos efetivo que vitamina E, vitamina C e BHT (28). Ao mesmo tempo, o CLA em concentrações de 5-40 mg/mL foi mais efetivo que o LA na ligação com radicais DPPH (radical 2,2-difenil 1-picrylhidrazil). Esta informação é consistente apenas para o isômero CLA 10*t*, 12*c*, mas não para o isômero CLA 9*c*,11*t* (63). Os isômeros 9*c*,11*t* e 10*t*,12*c* reagem diretamente ligando radicais DPPH, porém, o isômero CLA 10*t*,12*c* (2,5-80 mg/mL) mostrou maior velocidade de reação e o CLA 9*c*,11*t* ligou mais radicais DPPH no estado de equilíbrio (29). Relações dose-efeito e tempos similares foram observadas para ambos isômeros e sinergismo de efeito nas reações com radicais DPPH.

Estes resultados sustentam a conclusão de que os isômeros individuais diferem em suas ações biológicas e indicam que a interação entre os isômeros pode contribuir para seus efeitos benéficos. Estudos adicionais são necessários para verificar a inibição de radicais livres pelo CLA em diferentes sistemas e condições fisiológicas, assim como determinar se existe qualquer ligação entre a propriedade anti-radical e seus efeitos biológicos, incluindo anticarcinogênese e antiaterosclerose.

A hipertensão e a obesidade são estados patológicos comuns e associados de forma independente com o aumento de risco de doenças cardiovasculares. No entanto, estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação entre o índice de massa corpórea e a pressão sanguínea. Além disso, há evidências que sugerem que obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão em humanos (65,66).

O efeito dos isômeros do CLA foi avaliado no desenvolvimento de hipertensão em ratos OLETF (*Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats*), que possuem hiperfagia e tornam-se obesos, desenvolvendo hiperlipidemia, diabetes e hipertensão (67). Os ratos foram separados em 3 grupos (6 ratos cada) e alimentados durante 3 semanas com dieta semi-sintética acrescida de 5% de óleo de milho e 0,5% de óleo de algodão (grupo controle); ou com 5% de óleo de milho e 0,5% do isômero CLA 9*c*,11*t* (grupo CLA 9*c*,11*t*) ou com 5% de óleo de milho e 0,5% do isômero CLA 10*t*,12*c* (grupo CLA 10*t*,12*c*) – teores em g/100 g de dieta (%). Os resultados obtidos neste estudo representaram a primeira evidência de que o isômero CLA 10*t*,12*c* pode suprimir o desenvolvimento da hipertensão em ratos OLETF. Houve um aumento de peso e de pressão sistólica sanguínea durante o início da obesidade nestes ratos, mas no grupo CLA 10*t*,12*c* o aumento da pressão sanguínea e o tecido adiposo branco abdominal foram significativamente reduzidos quando comparados com os outros dois grupos, após 3 semanas. Além disso, a relativa

expressão no RNAm de angiotensinogênio e de leptina (adipocitoquinas) foram suprimidos com CLA 10*t*,12*c* no tecido adiposo. Concluiu-se que o isômero CLA 10*t*,12*c* suprime o desenvolvimento de hipertensão durante o início da obesidade em ratos OLETF e que o efeito antihipertensivo do CLA 10*t*,12*c* deve-se em parte à redução na secreção de adipocitoquinas hipertensivas no tecido adiposo abdominal.

Os mesmos autores (68) avaliaram os efeitos de dietas com CLA (indicado como um sensibilizador da insulina) na adiponectina plasmática, na insulina plasmática e na pressão sanguínea de ratos *Zucker Diabetic Fatty* (ZDF). No início da obesidade a pressão sanguínea geralmente aumenta em ratos ZDF, mas o CLA preveniu este aumento. Após 8 semanas, a glicose e insulina plasmáticas também foram atenuadas pela dieta com CLA. O CLA aumentou a concentração de adiponectina plasmática (hormônio secretado por adipócitos que acentua a sensibilidade à insulina), sendo este aumento atribuído ao aumento da expressão do RNAm no tecido adiposo branco. Acredita-se que a hiperinsulinemia e/ou a resistência à insulina têm papéis-chaves na hipertensão relacionada com a obesidade. A redução (-65%) da insulina plasmática na dieta de CLA em ratos ZDF comparada com o controle, sugere o aumento da resistência à insulina. Os autores ponderaram que o aumento da adiponectina no plasma alivia a hiperinsulinemia e previne o desenvolvimento de hipertensão, o que foi induzido pela presença de CLA na dieta. Muito embora os autores apontem o aumento da resistência à insulina como fator de prevenção da hipertensão, esta resistência pode ser considerado um efeito negativo em termos gerais.

Os estudos parecem indicar que o camundongo (AKR/J machos, C57BL/6J fêmea) é o modelo animal mais suscetível ao CLA (7,37).

#### Segurança na alimentação e suplementação com CLA

Apesar dos numerosos efeitos benéficos à saúde atribuídos ao CLA, há uma minoria de relatos de possíveis efeitos adversos, principalmente em ratos e devidos ao isômero 10*t*,12*c*. Sugere-se que os efeitos negativos em humanos são devidos ao aumento nos produtos da oxidação lipídica (isoprostanos), mais em modelos animais tem-se identificado efeitos pro-carcinogênicos (colon e próstata) e de aumento na produção de prostaglandinas atribuídos ao CLA 10*t*,12*c*. Estas suspeitas de efeitos adversos, requerem primeiro maiores estudos no sentido de comprovar definitivamente estes resultados, assim como mais pesquisa e uma avaliação crítica sobre os efeitos anti-câncer e anti-prostaglandina do CLA (69).

Uma avaliação toxicológica da dieta com CLA foi realizada em ratos machos Fischer 344 de 9 meses. Quarenta ratos foram divididos em 2 grupos e alimentados da seguinte forma: controle (dieta basal) e CLA (dieta basal adicionada de 1,5% de CLA (p/p) – níveis substancialmente maiores que o

estimado no consumo humano normal). De acordo com os resultados obtidos, a administração contínua (36 semanas) de uma mistura de isômeros de CLA, compostos predominantemente pelos isômeros 9*c*,11*t*, 9*t*,11*c* e 10*t*,12*c*, não apresentou qualquer indicação de toxicidade (70). Embora haja necessidade de outras medidas, como exames oftalmológicos e clínicos (sangue, urina, etc.), a avaliação toxicológica do CLA neste estudo cumpriu com um número de testes recomendados pelo FDA para um estudo de toxicidade sub-crônica apesar de apresentar algumas limitações, como uma única dose estudada, apenas um sexo, nenhum estudo clínico e exame histopatológico limitado.

Um estudo realizado com suplementação de CLA (1 g/100g de ração durante 4 dias a 8 meses) em camundongos resultou na redução da massa corpórea por apoptose de adipócitos, causando resistência à insulina e hepatomegalia acentuada, característica de lipodistrofia (71). Outros estudos têm reportado efeitos similares com a suplementação de CLA e aumento do peso do fígado e baço em ratos (30,31) e resistência à insulina (31).

O produto Clarinol™G80, contendo isômeros do CLA 9*c*,11*t* e 10*t*,12*c* na razão 1:1, foi estudado com objetivo de verificar a segurança de seu uso como um ingrediente em alimentos (72). Foram realizados estudos de toxicidade subcrônica oral em ratos durante 90 dias e de genotoxicidade *in vitro*. O produto mostrou-se não mutagênico em ambos os testes, mas produziu hipertrofia hepatocelular em fêmeas de ratos que ingeriram altas doses (15% (g de Clarinol™G80/g de dieta) - equivalente a 12% de CLA). Este resultado pode ocorrer em função de uma adaptação à alimentação com altos níveis do produto, porém foi reversível com a retirada do material em teste.

Apesar dos estudos toxicológicos reportados, ainda é prematuro afirmar que o CLA não apresenta efeitos tóxicos.

#### Limitações nos estudos com CLA

Em geral, os estudos com CLA que envolvem humanos são realizados sem uma dieta estrita, o que pode prejudicar a análise dos resultados porque outras variáveis podem estar envolvidas (dieta, níveis de atividade física) e nem sempre estas são controladas. Em outros casos, inquéritos alimentares foram usados, porém, estes envolvem erros na precisão dos registros e baixo nível de confiança dos instrumentos utilizados para analisá-los. O efeito placebo também pode influenciar nos resultados do estudo e deve ser considerado na discussão dos mesmos (18).

A dosagem de CLA e o tempo de duração dos estudos em modelos animais e humanos são muito variados. Dosagens de CLA utilizadas em estudos animais excedem extremamente as dosagens usadas em estudos com humanos. Estas variáveis dificultam comparar os resultados de diferentes estudos, tanto como extrapolar os resultados para seres humanos.

Estudos não são suficientemente claros em indicar os efeitos dos ácidos graxos conjugados de origem animal (ruminantes) ou industrial sobre o risco de doenças coronárias (73). Desta forma, mais pesquisas são necessárias para que estes suplementos sejam amplamente consumidos pela população. Suplementos de CLA podem ser mais efetivos em combinação com dietas de baixo teor lipídico, atividade física e em indivíduos com sobrepeso, o que contribuiria para a prevenção de doenças cardiovasculares.

#### CONCLUSÃO

Embora seja evidente que o CLA exerce efeitos benéficos à saúde em animais na melhora do metabolismo plasmático de lipoproteínas e na prevenção de aterosclerose, não há informações suficientes sobre seus efeitos em humanos, tornando difícil prever os efeitos da suplementação com CLA em longo prazo. Além disso, os estudos com CLA em humanos são difíceis de interpretar porque utilizam diferentes parâmetros de medição e há variação nas dosagens, duração da administração e características individuais dos objetos de estudo (idade, grau de obesidade, padrões de dieta, nível de atividade física). A suplementação com isômeros de CLA pode apresentar benefícios ou riscos à saúde humana, portanto mais estudos controlados, usando isômeros de CLA, precisam ser realizados para determinar sua segurança e eficácia, antes de serem recomendados.

#### REFERÊNCIAS

1. Kelly GS. Conjugated linoleic acid (CLA): a review. *Alt Med Rev* 2001; 6(4):367-382.
2. Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res* 2001; 40:283-98.
3. Raloff J. The good *trans* fat. *Sci News* 2001; 159(9):136-8.
4. Roche HM, Noone E, Nugent A, Gibney MJ. Conjugated linoleic acid: a novel therapeutic nutrient? *Nutr Res Rev* 2001; 14:173-87.
5. Pariza MW. Conjugated linoleic acid, a newly recognized nutrient. *Chem Ind* 1997; 16(12):464-9.
6. Larqué E, Zamora S, Gil A. Dietary *trans* fatty acids in early life: a review. *Early Hum Dev* 2001; 65:S31-S41.
7. Evans ME, Brown JM, McIntosh MK. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid (CLA) on adiposity and lipid metabolism. *J Nutr Biochem* 2002; 13:508-16.
8. Fritsche J, Steinhart H. Amounts of conjugated linoleic acid (CLA) in German foods and evaluation of daily intake. *Z Lebensm Unters Forsch A* 1998; 206:77-82.
9. Shantha NC, Crum AD, Decker EA. Evaluation of conjugated linoleic acid concentrations in cooked beef. *J Agric Food Chem* 1994; 42:1757-60.
10. Chin SF, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J Food Compost Anal* 1992; 5:185-97.

11. Chin SF, Liu W, Albright K, Pariza MW. Tissue-levels of *cis*-9, *trans*-11 conjugated dienoic isomer of linoleic-acid (CLA) in rats fed linoleic-acid (LA). *FASEB J* 1992; 6(4):A.1396.
12. Werner SA, Luedecke LO, Shultz T. Determination of conjugated linoleic acid content and isomer distribution in three Cheddar-type cheeses: effects of cheese cultures, processing and ageing. *J Agric Food Chem* 1992; 40:1817-21.
13. Shantha NC, Ram LN, O'Leary J, Hicks CL, Decker EA. Conjugated linoleic acid concentration in dairy products as affected by processing and storage. *J Food Sci* 1995; 60:695-7.
14. Há YL, Grimm NK, Pariza MW. Newly recognized anticarcinogenic fatty acids: identification and quantification in natural and processed cheeses. *J Agric Food Chem* 1989; 37:75-81.
15. Lawson RE, Moss AR, Givens DI. The role of dairy products in supplying conjugated linoleic acid to man's diet: a review. *Nutr Res Rev* 2001; 14:153-72.
16. Verhulst A, Janssen G, Parmentier G, Eyssen H. Isomerization of polyunsaturated long-chain fatty-acids by propionibacteria. *Syst Appl Microbiol* 1987; 9:12-5.
17. Park Y, Storkson JM, Ntambi JM, Cook ME, Sih CJ, Pariza MW. Inhibition of hepatic stearoyl-CoA desaturase activity by *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid and its derivatives. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1486:285-92.
18. Rainer L, Heiss CJ. Conjugated linoleic acid: health implications and effects on body composition. *J Am Diet Assoc* 2004; 104:963-8.
19. Yu L, Adams D, Watkins BA. Comparison of commercial supplements containing conjugated linoleic acid. *J Food Compos Anal* 2003; 16:419-28.
20. Masters N, McGuire MA, McGuire MK. Conjugated linoleic acid supplementation and milk fat content in humans. *FASEB J* 1999; 13:A697.
22. Ens JG, Ma DWL, Cole KS, Field CJ, Clandinin MT. An assessment of *c9,11* linoleic acid intake in a small group of young Canadians. *Nutr Res* 2001; 21:955-60.
23. McGuire MK, Park Y, Behre RA, Harrison LY, Shultz TD, McGuire MA. Conjugated linoleic acid concentrations of human milk and infant formula. *Nutr Res* 1997; 17(8):1277-83.
24. Jensen RG, Lammi-Keefe DJ. Current status of research on the composition of bovine and human milk lipids. In: Huang YS, Sinclair AJ. *Lipids in infant nutrition*. Champaign, IL: AOCS Press, 1998. p.169-91.
25. Fritsche J, Mossoba MM, Yurawecz MP, Roach JAG, Sehat N, Ku Y, et al. Conjugated linoleic acid (CLA) isomers in human adipose tissue. *Z Lebensm Unters Forsch A* 1997; 205:415-8.
26. Há YL, Grimm NK, Pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 1987; 8:1881-7.
27. Ip C, Briggs SP, Haegele AD, Thompson HJ, Storkson J, Scimeca JA. The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of level or type of fat in the diet. *Carcinogenesis* 1996; 17:1045-50.
28. Kritchevsky D, Tepper SA, Wright S, Czarnecki SK, Wilson TA, Nicolosi RJ. Conjugated linoleic acid isomer effects in atherosclerosis: Growth and regression of lesions. *Lipids* 2004; 39(7):611-16.
29. Yu L. Free radical scavenging properties of conjugated linoleic acids. *J Agric Food Chem* 2001; 49:3452-6.
30. Yu L, Adams D, Gabel M. Conjugated linoleic acid isomers differ in their free radical scavenging properties. *J Agric Food Chem* 2002; 50:4135-40.
31. West DB, DeLany JP, Camet PM, Blohm F, Truett A.A, Scimeca J. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *Am J Physiol* 1998; 275:R667-72.
32. DeLany JP, Blohm F, Truett AA, Scimeca JA, West DB. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol* 1999; 276:R1172-9.
33. Ostrowska F, Muralitharam M, Cross RF, Bauman DE, Dunshea FR. Dietary conjugated linoleic acids increase lean tissue and decrease fat deposition in growing pigs. *J Nutr* 1999; 129:2037-42.
34. Stangl GI. Conjugated linoleic acid exhibit a strong fat-to-lean partitioning effect, reduce serum VLDL lipids and redistribute tissue lipids in food-restricted rats. *J Nutr* 2000; 130:1140-6.
35. Mougios V, Matsakas A, Petridou A, Ring S, Sagredos A, Melissopoulou A, et al. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. *J Nutr Biochem* 2001; 12:585-94.
36. Cook ME, Pariza M. The role of conjugated linoleic acid (CLA) in health. *Int Dairy J* 1998; 8:459-62.
37. Miller CC, Park Y, Pariza MW, Cook ME. Feeding conjugated linoleic acid to animals partially overcomes catabolic responses due to endotoxin injection. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 198:1107-12.
38. Whigham LD, Cook ME, Atkinson RL. Conjugated linoleic acid: implications for human health. *Pharm Res* 2000; 42(6):503-10.
39. Houseknecht KL, Heuvel JPV, Moya-Camarena SY, Portocarrero CP, Peck LW, Nickel KP, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker Diabetic Fatty *fa/fa* rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244:678-82.
40. Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1994; 108:19-25.
41. Kritchevsky D, Tepper SA, Wright S, Tso P, Czarnecki SK. Influence of conjugated linoleic acid (CLA) on establishment and progression of atherosclerosis in rabbits. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:472S-75S.
42. Kritchevsky D, Tepper SA, Wright S, Czarnecki SK. Influence of graded levels of conjugated linoleic acid (CLA) on experimental atherosclerosis in rabbits. *Nutr Res* 2002; 22:1275-9.
43. Nicolosi RJ, Rogers EJ, Kritchevsky D, Scimeca JA, Huth PJ. Dietary conjugated linoleic acid reduces plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *Artery* 1997; 22:266-77.
44. Wilson TA, Nicolosi RJ, Chrysam M, Kritchevsky D. Conjugated linoleic acid reduces early aortic atherosclerosis greater than linoleic acid in hypercholesterolemic hamsters. *Nutr Res* 2000; 20(12):1795-1805.
45. Munday JS, Thompson KG, James KA. Dietary conjugated linoleic acids promote fatty streak formation in the C57BL/6 mouse atherosclerosis model. *Br J Nutr* 1999; 81:251-5.

46. Stangl GI, Müller H, Kirchgessner M. Conjugated linoleic acid effects on circulating hormones, metabolites and lipoproteins, and its proportion in fasting serum and erythrocyte membranes of swine. *Eur J Nutr* 1999; 38:271-7.
47. Lippi U, Capelletti P, Signori D, Burelli C. Clinical chemical indexes and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1983; 130:283-9.
48. Yotosumoto H, Hara E, Naka S, Adolf RO, Emken EA, Yanagita T. 10*trans*, 12*cis*-linoleic acid reduces apolipoprotein B secretion on HepG2 cells. *Food Res Intern* 1999; 31:403-9.
49. Lee KN, Pariza MW, Ntambi JM. Conjugated linoleic acid decreases hepatic stearoyl-CoA desaturase mRNA expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248(3):817-21.
50. Akahoshi A, Koba K, Ohkura-Kaku S, Kaneda N, Goto C, Sano H, et al. Metabolic effects of dietary conjugated linoleic acid (CLA) isomers in rats. *Nutr Res* 2003; 23:1691-701.
51. Giudetti AM, Beynen AC, Lemmens AG, Gnoni GV, Geelen MJH. Hepatic lipid and carbohydrate metabolism in rats fed a commercial mixture of conjugated linoleic acids (Clarinol G-80™). *Eur J Nutr*. 2005; 44:33-9.
52. De Deckere EAM, Van Amelsvoort JMM, Rudrum M, Lin Y. Effects of different conjugated linoleic acid isomers on lipid variables in hamsters. *FASEB J* 1999; 13:LB207.
53. Gavino VC, Gavino G, LeBlanc M-J, Tuchweber B. Na isomeric mixture of conjugated linoleic acids but not pure *cis*-9, *trans*-11-octadecadienoic acid effects body weight gain and plasma lipids in hamsters. *J Nutr* 2000; 130:27-9.
54. Moya-Camarena SY, Belury MA. Species differences in the metabolism and regulation of gene expression by conjugated linoleic acid. *Nutr Rev* 1999; 57:336-40.
55. Noone E, Nugent AP, Roche HM, Gibney MJ. Conjugated linoleic acid – the effect of supplementation on plasma lipid metabolism. *Proc Nutr Soc* 2001; 60:46A.
56. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sack FM, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1996; 276:882-8.
57. Roche HM, Gibney MJ. The impact of postprandial lipaemia in accelerating atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7:317-24.
58. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J Nutr* 2000; 130:2943-8.
59. Benito P, Nelson GJ, Kelley DS, Bartolini G, Schmidt PC, Simon V. The effect of conjugated linoleic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. *Lipids* 2001; 36(3):221-7.
60. Benito P, Nelson GJ, Kelley DS, Bartolini G, Schmidt PC, Simon V. The effect of conjugated linoleic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans. *Lipids* 2001; 36(3):229-36.
61. Truitt A, McNeill G, Vanderhoek JY. Antiplatelet effects of conjugated linoleic acid isomers. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438:239-46.
62. Torres-Duarte AP, Vanderhoek JY. Conjugated linoleic acid exhibits stimulatory and inhibitory effects on prostanoid production in human endothelial cells and platelets. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1640:69-76.
63. Al-Madaney MM, Kramer JKG, Deng Z, Vanderhoek JY. Effects of lipid-esterified conjugated linoleic acid isomers on platelet function: evidence for stimulation of platelet phospholipase activity. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1635:75-82.
64. Vandenberg JJM, Cook NE, Tribble DL. Reinvestigation of the antioxidant properties of conjugated linoleic acid. *Lipids* 1995; 30(7):599-605.
65. Leung YH, Liu RH. *Trans*-10, *cis*-12-conjugated linoleic acid isomer exhibits stronger oxyradical scavenging capacity than *cis*-9, *trans*-11-conjugated linoleic acid isomer. *J Agric Food Chem* 2000; 48:5469-75.
66. Redon J. Hypertension in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11(5):344-53.
67. Montan JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes* 2002; 26:S28-S38.
68. Nagao K, Inoue N, Wang Y, Hirata J, Shimada Y, Nagao T, et al. The 10*trans*,12*cis* isomer of conjugated linoleic acid suppress the development of hypertension in Otsuka Long-Evans Todushima fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306:134-8.
69. Nagao K, Inoue N, Wang Y, Yanagita T. Conjugated linoleic acid enhances plasma adiponectin level and alleviates hyperinsulinemia and hypertension in Zucker diabetic fatty (*fa/fa*) rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310:562-6.
70. Wahle KWJ, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Prog Lipid Res* 2004; 43(6):553-87.
71. Scimeca JA. Toxicological evaluation of dietary conjugated linoleic acid in male Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 1998; 36:391-5.
72. Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Tanemura K, Kim H-J, Tange T, Okuyama H, et al. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes* 2000; 49(9):1534-42.
73. O'Hagan S, Menzel AA subchronic 90-day oral rat toxicity study and in vitro genotoxicity studies with a conjugated linoleic acid product. *Food Chem Toxicol* 2003; 41:1749-60.
74. Mensink RP. Metabolic and health effects of isomeric fatty acids. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(1):27-30.

Recibido: 17-01-2006

Aceptado: 30-05-2006