

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: ESTUDO DE REVISÃO LITERÁRIA EM MODELOS EXPERIMENTAIS ANIMAIS E EM HUMANOS

Any de Castro Ruiz Marques¹, Roberto Barbosa Bazotte¹

RESUMO

O Ácido Linoléico Conjugado (CLA) é um ácido graxo poli-insaturado que tem recebido crescente interesse por suas múltiplas atividades biológicas e possíveis efeitos benéficos para a saúde humana. Nesta revisão, o presente estudo teve por objetivo avaliar os efeitos da suplementação com CLA sobre os parâmetros de peso corporal e possíveis efeitos adversos em animais e em humanos, a fim de se obter uma alternativa complementar no tratamento da obesidade sem comprometer a saúde dos indivíduos. Para isso, resumimos os principais estudos sobre o CLA, a partir de pesquisas na literatura científica disponível em bancos de dados. A partir de uma avaliação geral dos principais resultados referentes aos potenciais efeitos benéficos do CLA, obteve-se respostas ainda controversas. Provavelmente porque os estudos são muito heterogêneos em termos de tipo de isômero investigado, tempo de suplementação, doses diárias, gênero e espécie investigada. Apesar desta limitação a maioria dos resultados sugerem um papel para o CLA em termos de redução da massa adiposa. Além disso, o CLA apresentou efeitos colaterais pouco significativos. Os dados obtidos até o momento apontam a necessidade de novas investigações para esclarecer os possíveis efeitos benéficos do CLA na saúde humana.

Palavras-chave: ácidos linoleicos conjugados; ácidos graxos insaturados; agentes antiobesidade

EFFECTS OF SUPPLEMENTATION WITH CONJUGATED LINOLEIC ACID IN THE TREATMENT OF OBESITY STUDY IN LITERARY REVIEW OF EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS AND HUMAN

ABSTRACT

Conjugated linoleic acid (CLA) is a polyunsaturated fatty acid that has received increased interest due to their multiple biological activities and possible beneficial effects on human health. This study aimed to evaluate the effects of CLA supplementation on parameters of body weight and possible adverse effects in animals and humans in order to obtain an additional alternative in the treatment of obesity without compromising the health of individuals. For this, the main studies about CLA, available in scientific literature databases, were summarized. From an overall assessment of the main results regarding the potential beneficial effects of CLA controversial answers were still obtained. Probably because the studies are very heterogeneous in terms of type of isomer investigated, period of supplementation, daily doses, gender and specie investigated. In spite of this limitation the majority of the results suggest a role for CLA in terms of reduction of body fatty mass. Moreover, CLA showed negligible side effects. Finally, the data obtained pointed the necessity of new investigations to clarify the role of CLA in human health.

Keywords: linoleic acids, conjugated; fatty acids, unsaturated; anti-obesity agents.

¹ Departamento Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá, Maringá – Paraná - Brasil

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo podendo comprometer a saúde dos indivíduos. Estima-se que, aproximadamente 1,6 bilhões de adultos estão com sobrepeso e pelo menos 400 milhões de adultos são obesos no mundo (1).

No Brasil, os agravos à saúde decorrentes da obesidade ilustram a relevância e o impacto da doença, no âmbito individual e coletivo, dentre os quais, os custos anuais alarmantes, de cerca de 1,5 bilhão de reais com internações, consultas médicas e medicamentos (2).

A obesidade é um fenômeno que tem sido observado em praticamente todas as faixas etárias da população. Antes, mais comum entre adultos, já atinge também crianças e adolescentes de forma preocupante (2).

A etiologia da obesidade é bastante complexa, apresentando um caráter multifatorial que envolve fatores históricos, ecológicos, políticos, socioeconômicos, psicossociais, culturais e biológicos. Os fatores mais estudados em relação à obesidade são aqueles relacionados ao estilo de vida, como por exemplo, o consumo de dietas altamente energéticas e palatáveis e aumento do sedentarismo (1, 3).

O diagnóstico da obesidade é realizado a partir do Índice de Massa Corpórea (IMC), obtido a partir da razão entre peso corpóreo (kg) e estatura (m^2). Por meio deste parâmetro são considerados indivíduos com sobrepeso ou obesidade, aqueles cujo IMC apresenta um valor de $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, respectivamente (3,11).

Várias doenças podem estar relacionadas com a obesidade, tais como, os distúrbios alimentares, doenças respiratórias, litíase biliar, distúrbios dermatológicos, câncer, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, dentre outros (4, 2, 3).

O grau de obesidade, principalmente na região abdominal é forte fator preditivo para o desenvolvimento da resistência à insulina (RI). A RI como um relevante contribuinte, devido ao excesso de ácidos graxos livres (AGL) circulantes, os quais se originam do

tecido adiposo e das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (5).

No fígado, os AGLs aumentam a produção de glicose, triglicerídeos e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), associando-se a uma redução do colesterol contido na lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da quantidade das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). No músculo, os AGLs reduzem a sensibilidade à insulina, reduzindo a captação de glicose mediada pela insulina (6, 5, 7, 8).

Estudos em animais indicaram que uma dieta rica em gorduras é um componente relevante da etiologia da obesidade. Os mecanismos responsáveis pela relação entre dieta e gordura corporal não são claros, mas a hiperfagia pode ser um mecanismo importante, embora a alta densidade de energia, a palatabilidade e outros efeitos metabólicos podem também contribuir para esta correlação. As dietas contendo 30% ou mais do total de energia a partir de gorduras podem causar obesidade em ratos, camundongos, cães e primatas, como resultado do excesso de energia (9, 10).

Devido à existência de poucos medicamentos anti-obesidade disponíveis para o tratamento eficaz e seguro para o excesso de peso, a investigação de novos agentes anti-obesidade se faz necessária. Assim, neste trabalho nos propomos avaliar o potencial anti-obesidade do Ácido Linoléico Conjugado, por meio de pesquisa bibliográfica.

Para tanto, objetiva-se, com base na literatura científica disponível, uma avaliação dos efeitos da suplementação com Ácido Linoléico Conjugado sobre os parâmetros de peso corporal e possíveis efeitos adversos em animais e em humanos como uma alternativa complementar no tratamento da obesidade, devido aos impactos negativos da doença e suas complicações que podem comprometer a saúde dos indivíduos e aumentar gastos para o sistema de saúde.

Tratamento da obesidade

Figuram como os principais tipos de tratamento da obesidade, o tratamento farmacológico e não farmacológico:

Tratamento não farmacológico

Inclui orientação dietética e aumento de atividade física (11). A partir de uma dieta hipocalórica, o organismo produz um equilíbrio energético negativo expressivo, com efetiva

redução do peso corpora, enquanto o exercício físico adiciona um déficit calórico sinérgico, potencializando a redução do peso corporal (12).

Tratamento farmacológico

Envolve alguns conceitos:

1) Deve ser feito em associação ao tratamento não-farmacológico, pois seu papel se restringe a favorecer a adesão às mudanças nutricionais e comportamentais;

2) O tratamento farmacológico da obesidade não cura a obesidade;

3) Medicações anti-obesidade devem ser utilizadas sob supervisão médica contínua;

4) O tratamento e a escolha medicamentosa é moldada individualmente;

5) O tratamento deve ser mantido apenas quando considerado seguro e efetivo para o paciente (11).

Os medicamentos anti-obesidade têm sido usados para controlar o aumento de peso ao longo dos anos. No entanto, a maioria dessas drogas, como por exemplo, a Fenfluramina, Dexfenfluramina, Fentermina, Dietilpropiona, Mazindol e o Rimonabanto, que foram aprovadas e comercializadas já foram retiradas do mercado devido a graves efeitos adversos, restando apenas a Sibutramina e o Orlistat (13).

A Sibutramina é um inibidor da recaptção de noradrenalina e da serotonina (Figura 1), auxiliando supostamente na perda de peso por suprimir o apetite e aumentando a termogênese (14, 15).

A Sibutramina tem como efeitos colaterais mais comuns: constipação, cefaleia, boca seca e insônia. Porém, devido aos efeitos cardiovasculares, mesmo em doses padrão de 10 a 15 mg, foi retirada do mercado temporariamente por relatos de eventos adversos (principalmente as arritmias, taquicardia e hipertensão) e mortes por doenças cardiovasculares. Porém, concluiu-se que os benefícios da sibutramina para o tratamento de pacientes obesos ou com sobrepeso superavam os riscos (15,13).

Na Austrália, a Sibutramina foi listada para pacientes obesos com $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ Kg/m}^2$, na presença de outros fatores de risco, como diabetes, dislipidemia e hipertensão (16).

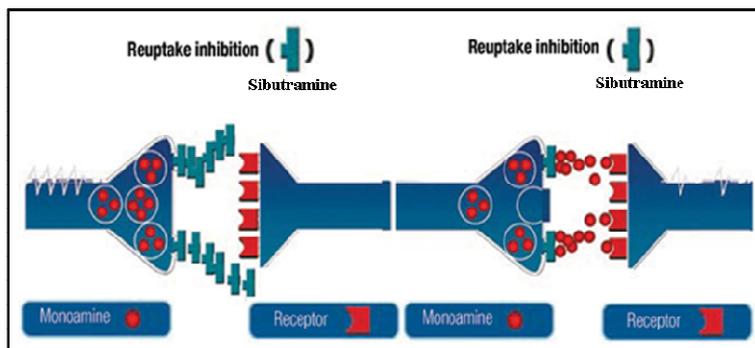


Figura 1. Mecanismo de ação da Sibutramina. Fonte: (14).

Já o Orlistat é um potente inibidor reversível da lipase pancreática (Figura 2), favorecendo a perda de peso ao reduzir a absorção de gordura alimentar. Após uma dose padrão de 120 mg, três vezes por dia, antes das refeições, o Orlistat inibe aproximadamente 30% da absorção de gordura (16, 13).

Os efeitos secundários mais comuns do Orlistat são gastrointestinais e incluem incontinência, diarreia, esteatorreia, flatulência, distensão abdominal e dispepsia. Porém, estes efeitos adversos tendem a ocorrer no início do tratamento e podem ser reduzidos à medida que os pacientes aprendem a evitar o consumo de dietas ricas em gorduras (13). O estudo de Ferraz (17), realizado com ratos descreve outro efeito colateral devido ao uso de Orlistat, agora em nível renal. A hiperossalúria pode acontecer devido às gorduras não absorvidas e o aumento de ácidos biliares liberados que podem reagir com o cálcio no lúmen intestinal. Com isso, há uma limitação da quantidade de ligação do cálcio livre com o oxalato, elevando a absorção deste e resultando em maior risco de formação de pedras.

O Orlistat é indicado para pacientes com $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$, sem comorbidades, ou $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ com comorbidades como o diabetes, doença cardíaca isquêmica e condições psiquiátricas, associados ou não à hipertensão (16).

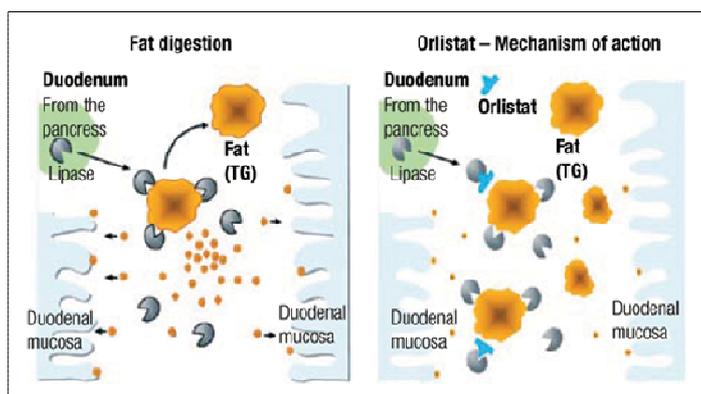


Figura 2. Mecanismo de ação do Orlistat. Fonte: (14)

Além da utilização da sibutramina e do orlistat, o Ácido Linoleico Conjugado tem despertado o interesse da comunidade científica em função de suas propriedades benéficas à saúde, como a melhora da obesidade, além dos seus efeitos colaterais de baixa incidência e gravidade. Desta maneira, o presente estudo teve por objetivo avaliar os efeitos da suplementação com Ácido Linoleico Conjugado sobre os parâmetros de peso corporal e possíveis efeitos adversos em animais e em humanos, a partir de pesquisas na literatura científica disponível, a fim de obter uma alternativa complementar no tratamento da obesidade, devido aos impactos negativos da doença e suas complicações que podem comprometer a saúde dos indivíduos e aumentar gastos para o sistema de saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

Fez-se necessária à construção do referencial teórico, concretizado com a Revisão da Literatura, utilizando artigos científicos. A pesquisa foi realizada por meio de diversos estudos, utilizando como sujeitos: humanos, hamsters e camundongos, em diferentes doses e tempos de tratamento, a fim de analisar os efeitos antiobesidade do CLA, assim como, seus efeitos adversos. Os artigos científicos foram pesquisados por meio da internet, a partir do banco de dados Pubmed e encontrados pelos principais descritores: Ácidos Linoléicos Conjugados (*Linoleic Acids, Conjugated*); Ácidos Graxos Insaturados (*Fatty Acids, Unsaturated*); Agentes Antiobesidade (*Anti-obesity Agents*); Peso Corporal (*Body Weight*); Tecido adiposo (*Adipose Tissue*). Foram digitados pelos termos que mais se adequavam com a relevância do trabalho. Os critérios de inclusão dos materiais analisados foram artigos originais que utilizaram o CLA como

suplemento alimentar, utilizados tanto em humanos quanto em animais de laboratório e que havia resultados positivos ou negativos quanto ao peso corporal, massa adiposa, massa magra e medidas de circunferência abdominal. Foram excluídos artigos que apresentavam resultados em animais não mamíferos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ácido Linoleico Conjugado (CLA)

Os suplementos alimentares têm se tornado cada vez mais populares e estima-se que 83 milhões de americanos estejam usando terapias alternativas, incluindo os suplementos dietéticos. O CLA está recebendo muita atenção por ser um desses suplementos e por ser um ácido graxo poli-insaturado essencial (18).

Os ácidos graxos essenciais não podem ser sintetizados pelos mamíferos e precisam ser obtidos por meio da dieta ou como suplementos alimentares (19).

O CLA é um termo que se refere a diversos isômeros de Ácido Linoléico (Figura 3), sendo encontrados apenas em carne de ruminantes e leite, pois sua produção é realizada apenas por bactérias ruminais ou por enzimas das glândulas mamárias (20).

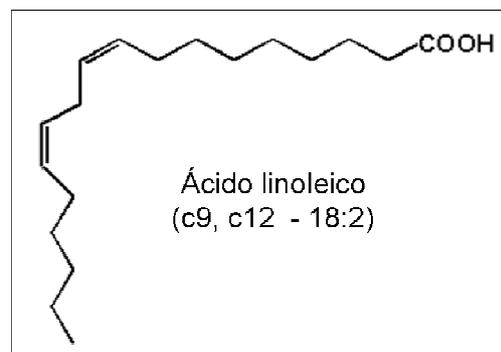


Figura 3. Estrutura do Ácido Linoléico. Fonte: (21).

De acordo com Jacome-Sosa *et. al* (22), o CLA foi inicialmente descrito como agente anticancerígeno e mais recentemente associado à melhora do perfil lipídico, sensibilidade à insulina e estados pró-inflamatórios relacionados à síndrome metabólica e obesidade.

É caracterizado por duplas ligações conjugadas, localizados normalmente nas posições 8 e 10, 9 e 11, 10 e 12, 11 e 13, e podem ocorrer tanto em configurações *cis* ou *trans*. Dos 28 isômeros de CLA conhecidos, os

isômeros *trans*-10, *cis*-12 e *cis*-9, *trans*-11 seriam os biologicamente mais ativos (23, 24).

A forma primária é o isômero *trans*-10, *cis*-12 (Figura 4a), e compreende aproximadamente 90% do CLA encontrado nos alimentos, afetando o metabolismo lipídico e sendo o responsável pela inibição da secreção da gordura do leite e na redução da gordura (20, 25, 26).

Já o isômero *cis*-9, *trans*-11 (Figura 4b), está presente em quantidade vestigial e sua fonte principal são os suplementos e está relacionado à inibição de diversos tumores e a modulação da resposta imune (25).

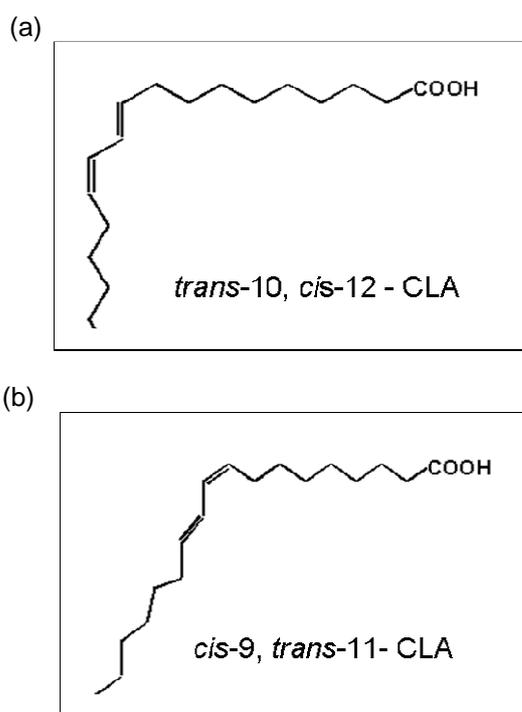


Figura 4. (a) Isômero *trans*-10, *cis*-12 do CLA; (b) Isômero *cis*-9, *trans*-11 do CLA. Fonte: (21).

O CLA também atua na prevenção da arteriosclerose, na formação de ossos, no

aumento da massa muscular e na normalização da tolerância à glicose (27, 20, 28).

Estudos pioneiros sugerem que alguns isômeros do CLA apresentariam potente efeito sobre a conversão alimentar e a composição corporal pela redução de tecido adiposo em ratos. Em camundongos, esses isômeros de CLA reduziram a deposição de gordura e favoreceriam o acúmulo de proteínas (29, 25).

Os efeitos de CLA no metabolismo de lipídios ainda não são claros e a eficácia de CLA na redução do peso corporal em seres humanos não é comprovada (18). Um possível efeito adverso de CLA envolveria indução da peroxidação lipídica, resultando em dano celular. Alguns dos efeitos adversos, oriundos do consumo de CLA, incluem esteatose hepática e resistência à insulina (30, 31, 18).

RESULTADOS

Foram encontrados 20 artigos relacionando os efeitos da suplementação com CLA no tratamento da obesidade. Desdes, dois foram excluídos apresentarem resultados em animais não mamíferos.

Tratamento da Obesidade utilizando o CLA

A Tabela 1 nos mostra que existem estudos relativos ao consumo de CLA em modelos animais e humanos, onde verificou-se que o tratamento variou de 4 a 5 semanas (estudos em animais) e de 1 a 24 meses em humanos. A Tabela 1 também mostra que as doses de CLA utilizadas nos estudos variaram de 0,15 g/kg - 20,0 g/kg e 0,7 g - 6,8 g de CLA em animais e humanos, respectivamente. Observou-se a diminuição da massa adiposa (MA). Os resultados negativos referem-se a uma não diminuição do peso corporal (PC).

Tabela 1. Compilação dos principais estudos nos quais se avaliou os efeitos da suplementação com CLA. M: Macho/Masculino; F: Fêmea/Feminino; MA: Massa Adiposa; MM: Massa Magra; PC: Peso Corporal; CLA - AGL: CLA - Ácidos graxos livres; CLA - TG: CLA - triacilglicerol; AST: Aspartato aminotransaminase. * Não relatado: Não descrito pelos autores. ** Não ocorrido: Não foram detectados efeitos adversos.

Estudo	Sujeitos	Tempo	Tratamento	Efeitos	Efeitos adversos
Joseph <i>et al</i> (32)	Hamsters 60 M	4 semanas	20,0 g/Kg CLA	↓ MA e ↑ MM. Nenhum impacto sobre o peso corporal.	Não relatado*
Parra <i>et al</i> (33)	Camundongos	5 semana	0,15 ou 0,5 g/Kg CLA	↓ MA (retroperitoneal e mesentérica). Efeitos distintos sobre PC.	Não ocorrido**

	M	s			
Risérus <i>et al</i> (31)	Humanos 60 M	1 mês	4,2 g/d CLA	↓ Diâmetro abdominal (-0,57 cm). Nenhuma diferença no PC ou IMC.	Não ocorrido**
Mougios <i>apud</i> McCrori (34)	Humanos 13 M, 9 F	2 meses	0,7 g/d (1-4 sem) e 1,4 g/d (5-8 sem) CLA	↓ MA com 1,4 g CLA. Nenhuma mudança no PC.	Não ocorrido**
ZHAO <i>et al</i> (35)	Humanos 44 M, 36 F	2 meses	4,5 g/d CLA	↓ MA e da circunferência do quadril. Nenhuma mudança no PC, IMC, circunferência da cintura ou relação cintura/quadril.	Não relatado*
Blankson <i>et al</i> (36)	Humanos 52 M + F	3 meses	1,7; 3,4; 5,1 ou 6,8 g/d CLA	↓ MA em 1,73 kg (grupo 3,4 g/CLA) e 1,3 kg (grupo 6,8 g/CLA). Nenhuma diferença no PC ou IMC.	Efeitos gastrointestinais.
Smedman e Vessby (37)	Humanos 53 M + F	3 meses	4,2 g/d CLA	↓ MA (3,8%). Nenhuma diferença no PC, IMC e diâmetro abdominal.	Não relatado*
Whigham <i>et al</i> (38)	Humanos 40 M	3 meses	3,2 g/d CLA	↓ PC (0,09 kg/semana)	Não relatado*
Mac- Redmond <i>et al</i> (39)	Humanos 13 M, 13 F	3 meses	4,5 g/d CLA	↓ PC e do IMC	Dor de cabeça, dor nas costas e efeitos gastro- intestinais.
Steck <i>et al</i> (40)	Humanos 13 M, 35 F	3 meses	3,2 ou 6,4 g/d CLA	↑ MM no grupo 6,4 g/d - CLA Nenhuma mudança no PC, MA e IMC.	3,2 g: gases ou prurido na face. 6,4 g: gases, azia inchaço, indigestão ou diarreia.
Chen <i>et al</i> (41)	Humanos 26 M + 54 F	3 meses	1,7 g CLA em 200 mL de leite 2x/d	↓ PC, IMC, gordura subcutânea e relação cintura-quadril. Redução da gordura subcutânea maior nos homens do que nas mulheres.	Não ocorrido**
Raff <i>et al</i> (42)	Humanos 75 F	4 meses	5,5 g/d CLA ou 5,5 g/d c9,t11 CLA	↓ PC (4%) e da MA inferior do corpo (7%) com CLA. ↑ Circunferência da cintura.	Não relatado*
Syvetsen <i>et al</i> (43)	Humanos 18 M, 65 F	6 meses	3,4 g/d CLA	↓ Circunferência da cintura. Nenhuma mudança no PC ou MA.	Não relatado*
Watras <i>et al</i> (44)	Humanos 8 M, 32 F	6 meses	3,2 g/d CLA	↓ MA (4%) e do PC (1%)	Não ocorrido**
Racine <i>et al</i> (45)	Humanos 53 crianças (6-10 anos)	7 meses	3 g/d CLA no leite com chocolate	↓ Gordura abdominal e ↓ PC	Efeitos gastrointestinais.
Norris <i>et al</i> (46)	Humanos 35 F	9 meses	CLA ou Óleo de Cártamo (6,4 g de óleo/d)	↓ MA e IMC com CLA. Não alteração da MM.	Não relatado*
Gaullier <i>et al</i> (47)	Humanos 31 F + 149 M	12 meses	4,5 g/d CLA- AGL ou 4,5 g/d CLA- TG	↓ MA no CLA-AGL e CLA-TG. ↓ PC (-1,8 Kg) e IMC (-0,6 Kg/m ²) no CLA-TG. ↑ MM do grupo CLA-AGL.	Efeitos gastrointestinais.
Gaullier <i>et al</i> (48)	Humanos 110 F + 24 M	24 meses	4,5 g/d CLA-TG	↑ AST em 2 pacientes. Não houve ↓ PC ou MA. Nível AST voltou ao normal quando descontinuou o CLA.	Efeitos gastrointestinais.

Analisando os efeitos do CLA em diversos estudos em humanos, observa-se

que Steck *et al* (40) e Norris *et al* (46) utilizaram a mesma alta dose de 6,4g/dia de

CLA. No primeiro estudo, o período de 3 meses de tratamento não foi suficiente para desencadear mudanças na massa adiposa e no IMC. Porém, o segundo estudo mostrou redução desses parâmetros durante a suplementação por 9 meses, só em mulheres na pós-menopausa. Assim, estes diferentes resultados poderiam ser atribuídos aos diferentes indivíduos e/ou tempo de tratamento em cada estudo.

Blankson *et al* (36) utilizaram a maior dose da suplementação em 6,8 g/dia de CLA em homens e mulheres. Quando comparado com o estudo de Steck *et al* (40) com a suplementação em 6,4 g/dia de CLA em ambos os sexos, houve discordância na diminuição da massa adiposa. Porém, ambos os estudos não apresentaram diferenças no peso corporal e no IMC. Podendo suspeitar dos resultados na pouca diferença da dose de CLA, porque ambos envolveram 3 meses de tratamento. A menor dose de CLA em humanos (0,7 g/dia) foi encontrada no trabalho de Mougios *apud* McCrorie (34). Porém, só houve alteração da massa adiposa com 1,4 g/dia, a segunda menor dose empregada em humanos. Por isso, pode-se suspeitar que baixas doses de CLA não ofereçam resultados desejáveis.

Risérus *et al* (31) e Smedman e Vessby (37) utilizaram 4,2 g/dia de CLA e não detectaram alterações significantes do peso corporal ou IMC. No primeiro estudo, com 1 mês de duração, apenas homens participaram, sendo observado redução do diâmetro abdominal. Porém, o segundo estudo, com 3 meses de duração, não se observou diminuição do diâmetro abdominal, em homens e mulheres, apesar da perda da massa adiposa. As discordâncias nos resultados podem ser devido aos diferentes sujeitos e/ou ao tempo de tratamento.

Empregando uma dose de 3,4 g/dia de CLA durante 3 meses, Blankson *et al* (36) observaram redução da massa adiposa. Já Syvertsen *et al* (43), utilizou o mesmo tratamento durante 6 meses, não obtiveram a redução da massa adiposa, apesar da diminuição da circunferência da cintura. Estes diferentes resultados podem ser devido à duração do tratamento embora os dois estudos não detectaram mudança no peso corporal dos pacientes.

Whigham *et al* (38), Watras *et al* (44) e Steck *et al* (40), utilizaram 3,2 g/dia de CLA. O primeiro tratamento realizado só em homens, e

o segundo tratamento em homens e mulheres, mostram redução do peso corporal após 3 e 6 meses, respectivamente. Porém, o terceiro estudo não detectou benefícios após 3 meses de tratamento. Diante desses resultados, pode-se pressupor que apesar das mesmas doses o tempo de tratamento (38, 40), gênero (44, 40), diferenças metodológicas ou até mesmo o emprego de diferentes isômeros de CLA poderia justificar os diferentes resultados.

O CLA na dose de 4,5 g/dia em 2 meses de tratamento (35) ou 12 meses de tratamento (47) reduziu a massa adiposa. Este estudo também demonstrou uma redução do peso corporal e do IMC. Porém, no estudo de Zhao *et al* (35) não houve nenhuma mudança nesses parâmetros. Além disso, Gaullier *et al* (48) verificaram elevação da Aspartato aminotransaminase (AST) em 2 de 134 pacientes, em um tratamento com 24 meses de duração, mas este nível voltou ao normal quando o tratamento com CLA foi descontinuado, sugerindo danos teciduais reversíveis e de baixa incidência. Apesar disso, neste estudo não houve redução do peso corporal ou da massa adiposa. Cumpre destacar que este estudo de Gaullier *et al* (48) foi o único encontrado para o tratamento a longo prazo.

Joseph *et al* (32) e Parra *et al* (33), empregando animais alcançaram os mesmos resultados, ou seja, redução da massa adiposa e ausência de efeitos no peso corporal, apesar de terem empregado diferentes espécies, tempo de tratamento e dose de CLA. No entanto, o primeiro estudo alcança um aumento da massa magra, sugerindo que a diferença do resultado seja devido a dose elevada de CLA no estudo de Joseph *et al* (32).

Em geral, os resultados distintos apresentados nestes estudos, além dos indivíduos, sexo, tempo de tratamento e dose, podem ser devido às diferenças de protocolos, como a amostragem pequena e questões metodológicas, como a maneira de se realizar a medição da composição corporal e da certeza da ingestão diária de CLA nos humanos.

Os efeitos adversos ocorridos foram principalmente as desordens gastrointestinais, independente da dose e tempo de tratamento de 3 meses a 24 meses de duração.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Ácido Linoleico Conjugado (CLA) é amplamente utilizado como suplemento alimentar e seus efeitos são considerados positivos em relação à diminuição da massa adiposa, apesar do peso corporal não sofrer mudanças significativas. Houve diferenças metodológicas nos diversos estudos, nos aspectos: espécie, idade, sexo, tempo de tratamento e dose administrada. Estas limitações poderiam justificar a falta de

resultados definitivos e reprodutíveis, por isso, precisa ser confirmados por estudos futuros utilizando diferentes doses de CLA em períodos de tempo mais longos.

Finalizando, o metabolismo relativamente desconhecido de CLA deixam lacunas pela falta de consistência da sua eficácia. Por isso, experimentos adicionais são necessários, não apenas para elucidar os mecanismos de ação, mas também para resolver questões de segurança, garantindo o bem estar dos pacientes.

Any de Castro Ruiz Marques; Roberto Barbosa Bazotte.

Endereço para correspondência: Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, : Avenida Colombo, 5790 - Jardim Universitário, Maringá - PR, 87020-900 – Brasil

Recebido em 08/04/2013

Revisado em 14/06/2013

Aceito em 08/10/2013

REFERÊNCIAS

- (1) NASCIMENTO, A. F.; SUGIZAKI, M. M.; LEOPOLDO, A. S.; LIMA-LEOPOLDO, A. P.; NOGUEIRA, C. R.; NOVELLI, E. L. B. Misclassification probability as obese or lean in hypercaloric and normocaloric diet. *Biol. Res.*, v. 41, n. 3, p. 253-259, 2008.
- (2) LAMOUNIER, J. A.; PARIZZI, M. R. Obesidade e saúde pública. *Cad. Saúde Pública*, v. 3, n. 6, p. 1497-1499, 2007.
- (3) WANDERLEY, E. N.; FERREIRA, V. A. Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciênc. saúde coletiva*, v. 15, n. 1, p. 185-194, 2010.
- (4) PAUMGARTTEN, F. J. R. Tratamento farmacológico da obesidade: a perspectiva da saúde pública. *Cad. Saúde Pública*, v. 27, n. 3, p. 404-404, 2011.
- (5) MACHADO, U. F.; SCHAAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 50, n. 2, p. 177-189, 2006.
- (6) MATOS, S. L.; PAULA, H.; PEDROSA, M. L.; SANTOS, R. C.; OLIVEIRA, E. L.; CHIANCA JÚNIOR, D. A. et al. Dietary models for inducing hypercholesterolemia in rats. *Braz. arch. biol. technol.*, v. 48, n. 2, p. 203-209, 2005.
- (7) SCHULZ, I. Tratamento das dislipidemias: como e quando indicar a combinação de medicamentos hipolipemiantes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 50, n. 2, p. 344-359, 2006.
- (8) KRAUSE, M. P.; HALLAGE, T.; GAMA, M. P. R.; SASAKI, J. E.; MICULIS, C. P.; BUZZACHERA, C. F. et al. Associação entre perfil lipídico e adiposidade corporal em mulheres com mais de 60 anos de idade. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 89, n. 3, p. 163-169, 2007.
- (9) HILL, J. O.; MELANSON, E. L.; WYATT, H.T. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *J. Nutr.*, v. 130, p. 284-288, 2000.
- (10) PICCHI, M. G.; MATTOS, A. M.; BARBOSA, M. R.; DUARTE, C. P.; GANDINI, M. A.; PORTARI, G. V. et al. A high-fat diet as a model of fatty liver disease in rats. *Acta Cir. Bras.*, v. 26, suppl. 2, p. 25-30, 2011.
- (11) MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 46, n. 5, out., 2002.
- (12) TROMBETTA, I. C. Exercício físico e dieta hipocalórica para o paciente obeso: vantagens e desvantagens. *Rev. Bras. Hipertens.*, v. 10, p. 130-133, 2003.
- (13) KANG, J. G.; PARK, C-Y. Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety *Diabetes Metab. J.*, v. 36, n. 13, 2012.
- (14) COUTINHO, W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 53, n. 2, p. 262-270, 2009.

- (15) LI, M.; CHEUNG, B. M. Y. Pharmacotherapy for obesity. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 68, n. 6, p. 804–810, 2009.
- (16) VEERMAN, J. L.; BARENDREGT, J. J.; FORSTER, M.; VOS, T. Cost-Effectiveness of Pharmacotherapy to Reduce Obesity. *Plos One*, v. 6, n. 10, out., 2011.
- (17) FERRAZ, R. R. N.; TISELIUS, H. G.; HEIBERG, I. P. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney International*, v. 66, p. 676-682, 2004.
- (18) NORTADAS, R.; BARATA, J. Fulminant hepatitis during self-medication with conjugated linoleic acid. *Ann. Hepatol.*, v. 11, n. 2, mar./abr., p. 265-267, 2012.
- (19) RICHARD, D.; BAUSERO, P.; SCHNEIDER, C.; VISIOLI, F. Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease. *Cell. Mol. Life Sci.*, v. 66, p. 3277–3288, 2009.
- (20) SANTOS, L. D.; FURUYA, W. M.; SILVA, T. S. C.; MICHELATO, M.; MATSUSHITA, M. Ácido linoléico conjugado em dietas para pacu: tempo de deposição, desempenho e perfil de ácidos graxos. *R. Bras. Zootec.*, v. 38, n. 6, p. 980-988, 2009.
- (21) GARCÍA-SOLÍS, P.; ACEVES, C. Estudio de factores nutricionales asociados a la prevención de câncer mamário. Importância de los modelos animales. *Arch. Latinoam. Nutr.*, v. 55, n. 3, 2005.
- (22) JACOME-SOSA, M. M.; LU, J.; WANG, Y.; RUTH, M. R.; WRIGHT, D. C.; REANEY, M. J. et al. Increased hypolipidemic benefits of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid in combination with trans-11 vaccenic acid in a rodent model of the metabolic syndrome, the JCR:LA-cp rat. *Nutr. Metab.*, v. 7, n. 60, 2010.
- (23) BANNI, S. Conjugated linoleic acid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, v. 13, p. 261-266, 2002.
- (24) KENNEDY, A.; MARTINEZ, K.; SCHMIDT, S.; MANDRUP, S.; LAPOINTA, K.; MCINTOSH, M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. *J. Nutr. Biochem.*, v. 21, p. 171–179, 2010.
- (25) SUREK, D.; MAIORKAI, A.; OLIVEIRA, S. G.; DAHLKEI, F.; KRABBEL, E. L. Ácido linoléico conjugado na nutrição de suínos, sobre desempenho zootécnico, características de carcaça e rendimento de cortes. *Ciência Rural*, v. 41, n. 12, p. 2190-2195, dez., 2011.
- (26) BELURY, M. A. Inhibition of Carcinogenesis by Conjugated Linoleic Acid: Potential Mechanisms of Action. *J. Nutr.*, v. 132, p. 2995-2998, 2002.
- (27) BHATTACHARYA, A.; BANUA, J.; RAHMANA, M.; CAUSEYB, J.; FERNANDES, G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. *J. Nutr. Biochem.*, v. 17, p. 789–810, 2006.
- (28) SATO, K.; SHINOHARA, N.; HONMA, T.; ITO, J.; ARAI, T.; NOSAKA, N. et al. The change in conjugated linoleic acid concentration in blood of japanese fed a conjugated linoleic acid diet. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, v. 57, p. 364-371, 2011.
- (29) CHIN, S. F.; STORKSON, J. M.; ALBRIGHT, K. J.; COOK, M. E.; PARIZA, M. W. Conjugated Linoleic Acid Is a Growth Factor for Rats as Shown by Enhanced Weight Gain and Improved Feed Efficiency. *J. Nutr.*, v. 124, p. 2344-2349, 1994.
- (30) CLÉMENT, L.; POIRIER, H.; NIOT, I.; BOCHER, V.; GUERRE-MILLO, M.; KRIEF, S. et al. Dietary trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse. *J. Lipid. Res.*, v. 43, 2002.
- (31) RISÉRUS, U.; ARNER, P.; BRISMAR, K.; VESSBY, B. Treatment with dietary trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid causes isomerspecific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, v. 25, p. 1516–1521, 2002.
- (32) JOSEPH, S. V.; LIU, X.; WAKEFIELD, A.; CHOUINARD, P. Y.; AUKEMA, H.; JONES, P. J. et al. Trans-8, cis-10+ cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid mixture alters body composition in Syrian golden hamsters fed a hypercholesterolaemic diet. *Br. J. Nutr.*, v. 104, n. 10, p. 1443-9, nov., 2010.
- (33) PARRA, P.; SERRA, F.; PALOU, A. Moderate doses of conjugated linoleic acid isomers mix contribute to lowering body fat content maintaining insulin sensitivity and a noninflammatory pattern in adipose tissue in mice. *J. Nutr. Biochem.*, v. 21, p. 107–115, 2010.

- (34) McCORIE, T. A.; KEAVENEY, E. M.; WALLACE, J. M. W.; BINNS, N.; LIVINGSTONE, M. B. E. Human health effects of conjugated linoleic acid from milk and supplements. *Nutr. Res. Rev.*, v. 24, p. 206–227, 2011.
- (35) ZHAO, W. S.; ZHAI, J. J.; WANG, Y. H.; XIE P. S.; Yin X. J.; LI L. X. et al. Conjugated linoleic acid supplementation enhances antihypertensive effect of ramipril in Chinese patients with obesity-related hypertension. *Am. J. Hypertens.*, v. 22, p. 680–686, 2009.
- (36) BLANKSON, H.; STAKKESTAD, J. A.; FAGERTUN, H.; THOM, E.; WADSTEIN, J.; GUDMUNDSEN, O. Conjugated Linoleic Acid Reduces Body Fat Mass in Overweight and Obese Humans. *J. Nutr.*, v. 130, p. 2943–2948, 2000.
- (37) SMEDMAN, A.; VESSBY, B. Conjugated linoleic acid supplementation in humans – metabolic effects. *Lipids*, v. 36, p. 773–781, 2001.
- (38) WHIGHAM, L. D.; WATRAS, A. C.; SCHOELLER, D. A. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 85, p. 1203–1211, 2007.
- (39) MAC-REDMOND, R.; SINGHERA, G.; ATTRIDGE, S.; BAHZAD M.; FAVA, C.; LAI, Y. et al. Conjugated linoleic acid improves airway hyper-reactivity in overweight mild asthmatics. *Clin. Exp. Allergy*, v. 40, p. 1071–1078, 2010.
- (40) STECK, S. E.; CHALECKI, A. M.; MILLER, P.; CONWAY, J.; AUSTIN, G. L.; HARDIN, J. W. et al. Conjugated Linoleic Acid Supplementation for Twelve Weeks Increases Lean Body Mass in Obese Humans. *J. Nutr.*, v. 137, p. 1188–1193, 2007.
- (41) CHEN, S. C.; LIN, Y.-H.; HUANG, H. P.; HSU, W. L.; HOUNG, J. Y.; HUANG, C. K. Effect of conjugated linoleic acid supplementation on weight loss and body fat composition in a Chinese population. *Nutrition*, v. 28, p. 559–565, 2012.
- (42) RAFF, M.; THOLSTRUP, T.; TOUBRO, S.; BRUUN, J. M.; LUND, P.; STRAARUP, E. M. et al. Conjugated Linoleic Acids Reduce Body Fat in Healthy Postmenopausal Women. *J. Nutr.*, v. 139, p. 1347–1352, 2009.
- (43) SYVERTSEN, C.; HALSE, J.; HOIVIK, H. O.; GAULLIER, J.-M.; NURMINIEMI, M.; KRISTIANSEN, K. et al. The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight and obese. *Int. J. Obes.*, v. 31, p. 1148–1154, 2007.
- (44) WATRAS, A. C.; BUCHHOLZ, A. C.; CLOSE, R. N.; ZHANG, Z.; SCHOELLER, D. A. The role of conjugated linoleic acid in reducing body fat and preventing holiday weight gain. *Int. J. Obesity*, v. 31, p. 481–487, 2007.
- (45) RACINE, N. M.; WATRAS, A. C.; CARREL, A. L.; ALLEN, D. B.; MCVEAN, J. J.; CLARK, R. R. et al. Effect of conjugated linoleic acid on body fat accretion in overweight or obese children. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 91, p. 1157–1164, 2010.
- (46) NORRIS, L. E.; COLLENE, A. L.; ASP, M. L.; HSU, J. C.; LIU, L.-F.; RICHARDSON, J. R. et al. Comparison of dietary conjugated linoleic acid with safflower oil on body composition in obese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 90, p. 468–476, 2009.
- (47) GAULLIER, J. M.; HALSE, J.; HOYE, K.; KRISTIANSEN, K.; FAGERTUN, H.; VIK, H. et al. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 79, p. 1118–1125, 2004.
- (48) GAULLIER, J. M.; HALSE, J.; HOYE, K.; KRISTIANSEN, K.; FAGERTUN, H.; VIK, H. et al. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy, overweight humans. *J. Nutr.*, v. 135, p. 778–784, 2005.