

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
NUTRIÇÃO**

RAPHAELA ARAÚJO VELOSO RODRIGUES

**INFLUÊNCIA DE DIETA A BASE DE LEITE DE CABRA
COM TEOR AUMENTADO DE ÁCIDO LINOLEICO
CONJUGADO (CLA) SOBRE O PESO CORPORAL,
PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E ASPECTOS
HISTOPATOLÓGICOS DE RATOS**

João Pessoa

2012

RAPHAELA ARAÚJO VELOSO RODRIGUES

**INFLUÊNCIA DE DIETA A BASE DE LEITE DE CABRA
COM TEOR AUMENTADO DE ÁCIDO LINOLEICO
CONJUGADO (CLA) SOBRE O PESO CORPORAL,
PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E ASPECTOS
HISTOPATOLÓGICOS DE RATOS**

João Pessoa

2012

RAPHAELA ARAÚJO VELOSO RODRIGUES

**INFLUÊNCIA DE DIETA A BASE DE LEITE DE CABRA
COM TEOR AUMENTADO DE ÁCIDO LINOLEICO
CONJUGADO (CLA) SOBRE O PESO CORPORAL,
PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E ASPECTOS
HISTOPATOLÓGICOS DE RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba em cumprimento os requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Nutrição.

Área de concentração: Alimentos e Nutrição

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Rita de Cássia Ramos do Egypto Queiroga

Co-orientador: Prof. Dr. Hugo Enrique Mendez Garcia

João Pessoa

2012

R696i

Rodrigues, Raphaela Araújo Veloso.

Influência de dieta a base de leite de cabra com teor aumentado de ácido linoléico conjugado (CLA) sobre o peso corporal, parâmetros bioquímicos e aspectos histopatológicos de ratos / Raphaela Araújo Veloso Rodrigues. - - João Pessoa: [s.n.], 2012.

79f. : il.

Orientadora: Rita de Cássia Ramos do Egypto Queiroga.

Co-orientador: Hugo Enrique Mendez Garcia.

Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCS.

1. Nutrição. 2. Leite de cabra. 3. Ácido Linoléico conjugado 4. Lipídeos.

UFPB/BC

CDU: 612.39(043)

ERRATA

Folha	Linha	Onde se lê	Leia-se
76	2-3	“... gordura do LC-CLA (A), OC (B), OS (C) e sem tratamento (D)...”	“... gordura do LC-CLA (A), OC (B) e OS (C)...”

RAPHAELA ARAÚJO VELOSO RODRIGUES

**INFLUÊNCIA DE DIETA A BASE DE LEITE DE CABRA
COM TEOR AUMENTADO DE ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (CLA) SOBRE O
PESO CORPORAL, PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E ASPECTOS
HISTOPATOLÓGICOS DE RATOS**

Dissertação _____ em ____ / ____ /2012.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Rita de Cássia Ramos do Egypto Queiroga PPGCN/CCS/UFPB
Coordenadora da Banca Examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Liana Clébia Soares Lima de Moraes PPGCN/CCS/UFPB
Examinador Interno

Prof^ª. Dr^ª. Maria Manuela Estevez Pintado ESB/UCP
Examinador Externo

Prof^ª. Dr^ª. Marciane Marnane PPGCN/CCS/UFPB
Examinador Suplente Interno

Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Emília Naves Givisiez – PPGZ/CCA/UFPB
Examinador Suplente Externo

Aos meus pais e noivo,

Dedico

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo, à Deus, pela minha vida e todas as graças a mim concedidas, que me permitiram chegar até aqui, e ter confiança no caminho a ser trilhado.

À Professora Rita de Cássia Ramos do Egypto Queiroga, minha orientadora, por me guiar durante todo o trabalho, pelo cuidado e atenção comigo, compartilhando conhecimentos e prestando-se a dividir as dúvidas e dificuldades.

Aos meus pais, Celso Luiz e Raquel Veloso, pelo amor e apoio incondicionais, pelo exemplo de força, por permanecer do meu lado em todas as horas, e especialmente pela inspiração e paixão pela docência que me levaram a iniciar essa pesquisa. Minha eterna admiração e amor! Obrigada!

Ao meu noivo, Paulo Henrique, pelo amor e companheirismo, dividindo comigo todas as alegrias e angústias desde o começo dessa conquista. Agradeço por ser minha força extra quando a minha ameaçou faltar!

Ao Professor Hugo Enrique Méndez Garcia, meu co-orientador, pela importante ajuda durante o trabalho e especialmente por me apresentar ao mundo da histologia e do processamento de material biológico.

À Professora Juliana Késsia Barbosa Soares, pela indispensável colaboração na pesquisa, orientando, ajudando a esclarecer dúvidas, por todas as correções e sugestões e por toda ajuda que excederam o mestrado.

À Professora Claudenice Rodrigues do Nascimento, pelo ensino na área de processamento de material biológico, tendo paciência em cada etapa, e pela amizade, oferecendo apoio além da parte acadêmica.

À Professora Maria Vilma Matos Jurema, por se dispor a fazer a análise histopatológica das lâminas, colaborando com direcionamentos na avaliação dos resultados.

As Professoras Liana Clébia Soares Lima de Moraes, Maria Manuela Estevez Pintado, Patrícia Emilia Naves Givisiez e Marciane Magnane por todas correções e sugestões que contribuíram na elaboração da dissertação.

À CAPES pelo apoio financeiro.

À Embrapa Caprinos e Ovinos pelo financiamento do projeto, possibilitando o desenvolvimento de toda a pesquisa.

À coordenação do Programa de Pós-graduação em Nutrição pela oportunidade concedida.

Ao Coordenador do Mestrado, Professor Evandro Leite, e aos funcionários, Sr. Carlos e Sr. Marcos, pela atenção dispensada e por toda ajuda.

À Tamires Sena pela ajuda durante o meu aprendizado em processamento e pela ajuda nos registros fotográficos.

Ao meu irmão, Vitor Rodrigues, que do nosso jeito apoiamos o crescimento e vitórias um do outro.

Aos meus primos, especialmente Cristiane e Gabriela, e tios, especialmente Giovana e Fabiana, por estarem sempre por perto para me apoiar e acreditar nesse meu projeto.

Às minhas amigas, de colégio e de universidade, especialmente Fabianny, Magdale, Aline e Mayna, pelos ouvidos e ombros que tantas vezes já precisei, por tornar o caminho mais leve e divertido.

Aos meus colegas de turma, em especial Nereide e Daniele, pela amizade e companheirismo nas dificuldades e nos estudos.

A todos que direta ou indiretamente participaram dessa jornada, muito obrigada!

“Só existem dois dias no ano que nada pode ser feito. Um se chama ontem e o outro se chama amanhã, portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar, fazer e principalmente viver.”

Dalai Lama

RESUMO

O leite de cabra é um alimento de reconhecido valor nutricional e de importante potencial econômico. Suas características nutricionais revelam algumas vantagens sobre o leite de vaca, como melhor digestibilidade e menor potencial alérgico. Dentre os compostos com possível benefício para a saúde humana presentes no leite de cabra, cita-se o ácido linoleico conjugado (CLA), ácido graxo encontrado, especialmente, nos produtos lácteos e cárneos oriundos de ruminantes. Ao CLA atribuem-se atividades biológicas como redução da gordura e peso corporal, com manutenção ou aumento da massa magra, proteção da função cardiovascular, melhora da sensibilidade à insulina e aumento da retenção de cálcio. Com a grande atenção dada ao composto, pesquisas vêm sendo desenvolvidas visando aumentar a quantidade de CLA no leite dos ruminantes. O intuito desta pesquisa foi avaliar a eficácia de um leite de cabra manipulado para ter maior quantidade de CLA em ratos Wistar machos. Um total de 36 animais foi dividido em três grupos, que receberam por dez semanas uma dieta baseada na AIN-93, cada grupo com diferente fonte de gordura, a saber: óleo de soja (grupo controle - CON), óleo de coco (OC) ou gordura do leite de cabra com alto teor de CLA (LC-CLA). O peso corporal e o consumo de ração foram registrados semanalmente, e ao final do período experimental os animais foram sacrificados, coletando-se amostras de sangue e removendo-se o fígado e o intestino para avaliação histopatológica. Com relação ao peso não foi verificada diferença entre os três grupos no início ou no final do experimento, sendo que, foi registrado para o grupo LC-CLA, os maiores pesos médios nas semanas iniciais do experimento. Os grupos OC e LC-CLA apresentaram uma tendência a um maior consumo de ração, não observada em todas as semanas. No grupo LC-CLA foi observada uma redução dos triglicérides séricos TG e da razão TG/HDL, e aumento do HDL e colesterol total (CT). A glicose sérica do grupo LC-CLA não diferiu do grupo CON, mas, foi significativamente maior em relação ao OC. Não foram encontradas alterações patológicas nas lâminas de intestino, sendo constatada esteatose hepática nos três grupos experimentais. Tais resultados mostram uma ação benéfica do leite de cabra com teor elevado de CLA sobre o perfil lipídico sérico em ratos, sem alteração significativa de glicemia, sugerindo uma provável ação funcional ao alimento. Entretanto, outros estudos ainda são necessários.

PALAVRAS-CHAVES: ácido linoleico conjugado, leite de cabra, lipídeos

ABSTRACT

Goat milk is a high nutritional value food with an important economic potential. Its nutritional characteristics reveal some advantages over cow milk, as better digestibility and lower allergic potential. Among the compounds with potential benefit to human health present in goat milk, we can cite the conjugated linoleic acid (CLA). This fatty acid is found especially in dairy and meat products derived from ruminants. CLA has shown biological activities as reduction of fat and body weight, maintaining or increasing lean body mass, protection of cardiovascular function, improvement of insulin sensitivity and increase of calcium retention. With the great attention given to the compound, researchers have been developing methods to increase the amount of CLA in milk of ruminants. This study aimed to evaluate the effectiveness of a goat milk manipulated to have a greater amount of CLA in male Wistar rats. A total of 36 animals was divided into three groups, treated during ten weeks with a diet based on AIN-93, each group with different fat sources, was formed: soybean oil (control group - CON), coconut oil (CO) or goat milk fat with high content of CLA (CLA-rich). Weight and food intake were recorded weekly. At the end of this period, the animals were anesthetized and then sacrificed. Blood samples were collected and liver and intestine removed for histopathological evaluation. The weight had no significant difference among the three groups at the beginning or end of the experiment. However, CLA-rich group had higher weights from the second to the fifth weeks of the experiment, compared to the others groups. Groups CO and CLA-rich groups showed a trend to a higher feed intake, but not during all weeks. In the CLA-rich group was observed a reduction of serum triglycerides (TG) and TG / HDL ratio and increases of HDL and total cholesterol (TC). The serum glucose of CLA-rich group did not differ from the CON group, but was significantly higher compared to CO. Pathological changes were not found in the intestine, while livers of animals of all three groups showed hepatic steatosis. Such results show a possible beneficial effect of goat milk with high content of CLA on lipid profile in rats, with no significant change of serum glucose, suggesting a functional action to this food. However, further studies are needed.

KEY-WORDS: conjugated linoleic acid; goat milk; lipids.

LISTA DE TABELAS

TABELAS DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1:	Composição percentual do leite de cabra e de vaca.....	18
Tabela 2:	Composição média de ácidos graxos (g/100g de leite) na gordura de leite de cabra e de vaca e suas diferenças percentuais.....	19
Tabela 3:	Composição das dietas experimentais (baseadas na AIN-93) com substituição da fonte de gordura nos grupos óleo de coco e gordura do leite de cabra com teor aumentado de CLA.....	35

TABELAS DO ARTIGO II

Tabela 1:	Perfil de ácidos graxos do óleo de soja (CON), óleo de coco (OC) e da gordura do leite de cabra com alto teor de CLA (LC-CLA), fonte lipídica das rações formuladas para o experimento.....	74
Tabela 2:	Valores médios de peso corporal(g) dos grupos controle, óleo de coco e leite de cabra com teor aumentado de CLA ao longo do período experimental (média \pm DP).....	74
Tabela 3:	Médias de consumo de ração (g) dos grupos controle, óleo de coco e leite de cabra com teor aumentado de CLA, ao longo do período experimental (média \pm DP).....	75
Tabela 4:	Valores médios para colesterol total (CT), HDL colesterol (HDL), triglicerídeos (TG), razão TG/HDL e glicose (GLC) para os grupos controle, óleo de coco e leite de cabra com teor aumentado de CLA.....	75

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

- Figura 1:** Estrutura química dos principais isômeros do CLA (*trans-10*, *cis-12* e *cis-9*, *trans-11*) e do seu principal precursor, o ácido LA..... 23
- Figura 2:** Caminho da síntese ruminal endógena do ácido rumênico em vacas leiteiras. A biohidrogenação dos ácidos linoleico e linolênico à ácido vacênico são mostrados no rúmen, e na glandula mamária apresenta a ação da $\Delta 9$ -desaturase. 24
- Figura 3:** Vias metabólicas do acúmulo de gordura no fígado. DNL (*de novo* lipogênese); TAG (triacilglicerol); AG (ácido graxo); QmR (quilomícron remanescente); AGNE (ácido graxo não essencial); LPL (lípase lipoprotéica). (1) AG provenientes do tecido adiposo; (2) síntese hepática de AG; (3) AG provenientes do sangue ou (4) dos quilomicrons remanescentes 32

FIGURAS DO ARTIGO II

- Figura 1:** Cortes histológicos de fígado de ratos Wistar alimentados com dieta com gordura do LC-CLA (A), OC (B) e CON (C). Nas setas, acúmulo de gordura no hepatócito, característico da esteatose hepática..... 76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACC – acetil-CoA descarboxilase
- AGMS – ácido graxo monoinsaturado
- AGPS – ácido graxo poliinsaturado
- ATP – adenosina trifosfato
- AGL – ácido graxos livres
- Bcl – *B-cell lymphoma*
- CLA – ácido linoleico conjugado
- CLA-rich – leite de cabra com alto teor de CLA
- CON – grupo controle
- CT – colesterol total
- DCV - doença cardiovascular
- DHA – ácido docohexaenóico
- DHGNA – doença hepática gordurosa não alcoólica
- EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
- EPA – ácido eicosapentaenóico
- ERK1/2 – *extracellular-signal-regulated kinases*
- FAS – ácido graxo sintase
- HDL – lipoproteína de alta densidade
- Ig – imunoglobulinas
- IGF – fator do crescimento do tipo insulina
- IL – interleucina
- LDL – lipoproteína de baixa densidade
- LPL – lipoproteína lípase

OC – óleo de coco

PPAR – receptores ativados da proliferação de peroxissomos

SCD – dessaturase estéril-Coa

SOCS – supressor de sinalização de citocinas

TG – triglicerídeos

TGO – transaminase glutâmico-oxalacética

TGP – transaminase glutâmico-pirúvica

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

UCP – proteínas desaclopadoras

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

VLDL – lipoproteína de muita baixa densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 LEITE DE CABRA	17
2.1.1 Aspectos nutricionais do leite de cabra	18
2.1.2 Manipulação da composição do leite caprino	20
2.2 ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (CLA)	22
2.2.1 Propriedades funcionais do CLA	24
2.3 NUTRIÇÃO E HISTOLOGIA	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1 ENSAIO EXPERIMENTAL	34
3.2 ANÁLISE DO PERFIL LIPÍDICO DA RAÇÃO	34
3.3 ANÁLISES BIOQUÍMICAS	36
3.4 PROCESSAMENTO HISTOPATOLÓGICO	36
3.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	37
3.6 COMITÊ DE ÉTICA	37
REFERÊNCIAS	38
APÊNDICES	47
ARTIGO I - ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO: IMPLICAÇÕES SOBRE A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR	48
ARTIGO II - EFEITO DE DIETA COM GORDURA DE LEITE DE CABRA COM TEOR AUMENTADO DE ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO SOBRE O GANHO DE PESO, PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DE RATOS WISTAR	57
ANEXO A – CERTIDÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	77
ANEXO B – IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO	79

1 INTRODUÇÃO

Os lipídeos desempenham diversas funções no organismo: são componentes celulares, participam da síntese de hormônios, são carreadores de substâncias e formam a reserva energética do organismo. A quantidade e qualidade dos ácidos graxos oferecidos na dieta determinam o armazenamento e o perfil lipídico sérico de cada organismo. O consumo aumentado de lipídeos, em especial os saturados e *trans*, tem sido associado com diversos processos patológicos, como doenças cardiovasculares e alguns cânceres, especialmente o de cólon.

Visto o potencial degenerativo decorrente dos maus hábitos alimentares, o conceito de dieta balanceada vem ganhando destaque e, dentro desse cenário, um grupo de grande importância é o dos produtos lácteos, pois são boa fonte de ácidos graxos e proteína, são ricos em micronutrientes como cálcio, fósforo, zinco, magnésio, potássio, riboflavinas, vitamina A e D, além de promover saciedade e melhorar o sabor das preparações alimentares (BERNER, 1993). Nesse ponto destaca-se o leite de cabra, que vem sendo associado a benefícios como o maior ganho de peso e altura, aumento da biodisponibilidade do ferro, especialmente em condições de deficiência do mineral, maior retenção óssea do cálcio, redução dos níveis de colesterol sérico, sem alterar triglicerídeos, lipoproteínas de alta densidade (HDL – *high-density lipoprotein*), transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), além de apresentar um menor potencial alergênico e uma melhor digestibilidade em relação ao leite de vaca (ALFEREZ et al., 2001; ALFEREZ et al., 2006; CAMPOS et al., 2007).

No Nordeste do Brasil, a caprinocultura tem grande potencial econômico, sendo a região responsável pela maior parte da produção nacional de leite caprino (EMBRAPA, 2007). Assim, no intuito de acentuar os benefícios desse produto e visando torná-lo mais atrativo e comercial, estudos têm alterado a dieta das cabras para aumentar nutrientes específicos no leite. Essa manipulação da ração resulta no surgimento ou enriquecimento de diferentes compostos no leite produzido, como, por exemplo, ácidos graxos poliinsaturados, dentre eles o ácido linoleico conjugado (CLA) (BOMFIM et al., 2006; CATTANEO et al., 2006).

O CLA, termo utilizado para referir-se a um grupo de ácidos linoleicos com uma isomeria diferenciada, com duas duplas ligações conjugadas, é produzido naturalmente por diferentes bactérias presentes no estômago de animais ruminantes, como vacas e cabras, pela hidrogenação e isomeração de ácidos graxos. Dentre as várias formas isoméricas existentes do

CLA, os mais biologicamente ativos são *cis-9*, *trans-11* e *trans-10*, *cis-12*. As principais fontes naturais de CLA na dieta humana são a gordura do leite e carnes derivadas de animais ruminantes (AQUINO JUNIOR et al., 2009; KENNEDY et al., 2010; TERPSTRA, 2004). A existência de diferentes formas do CLA explica a grande diversidade de efeitos biológicos atribuídos ao CLA. Uma das mais exploradas é sua ação sobre o metabolismo lipídico. Estudos com animais e humanos demonstraram que o CLA atua no metabolismo da gordura corporal pela ação de enzimas envolvidas no armazenamento e mobilização de lipídios do tecido adiposo (KENNEDY et al., 2010). Outras ações do CLA que vêm sendo abordadas são a sua ação protetora da função cardiovascular, a propriedade anticancerígena e inibidora de metástases, a ação imunomoduladora, neuroprotetora e de melhora da sensibilidade à insulina (BHATTACHARYA et al., 2006).

Nas pesquisas com nutrição, a utilização da análise histopatológica tem sido uma importante ferramenta para complementar achados biométricos e bioquímicos, e fundamentar hipóteses para alterações induzidas por fatores dietéticos. Estudos identificaram que dietas ricas em gordura e/ou carboidratos simples modificam a morfologia de tecidos como fígado, pâncreas e tecido adiposo, geralmente, decorrente de uma maior deposição de gordura nos mesmos (BAYOL et al., 2010; BERTRAND et al., 2006). Por meio desse tipo de análise pode-se evidenciar, ainda, se determinadas manipulações dietéticas provocam danos às estruturas celulares ou de órgãos, indicado por presença de células picnóticas (necrose celular), aumento do tamanho celular, maior concentração de macro e microvesículas, diminuição da densidade celular e fibrose de estruturas, dentre outros. Geralmente essas alterações estão associadas com perda ou diminuição da função dos órgãos afetados (MCQUEN et al., 2007; OBEN et al., 2010; YAN et al., 2006).

Assim, devido a importância do leite de cabra na alimentação humana, bem como os benefícios que vêm sendo atribuídos ao ácido linoleico conjugado, a presente pesquisa objetiva investigar o impacto de uma dieta com fonte de gordura vinda do leite de cabra enriquecido com CLA em ratos Wistar, sobre o peso corporal, consumo de ração, parâmetros bioquímicos e aspectos histopatológicos de fígado e intestino dos animais.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 LEITE DE CABRA

A criação de caprinos constitui uma atividade de considerável potencial econômico e baixo custo de produção visto a variabilidade genética das raças e a boa adaptação a condições adversas, tais como: variações de temperatura, condições geográficas e escassez de alimento, este último devido às características dos caprinos de baixo peso, taxa metabólica diminuída e alta eficiência digestiva (DIAS, 2009; DUBEUF, 2005; SANZ SAMPELAYO et al., 2007). Na distribuição do rebanho mundial de caprinos, 74% dos animais estão em regiões tropicais e áridas (COSTA; QUEIROGA; PEREIRA, 2009). Dentre as contribuições desse rebanho para alimentação humana, estão a produção de carne e leite, e seus derivados.

Em 2005, a produção mundial de leite de cabra foi de 12,5 milhões de toneladas, sendo que apenas 5% do total tiveram como destino a comercialização, ficando a maior parte limitada ao consumo doméstico das famílias (FAOSTAT, 2006). Além disso, o consumo de leite de cabra é marginalizado em muitas regiões do mundo como na África, Índia e países da América do Sul, incluindo o Brasil, onde é tido como alimento de classes economicamente desfavorecidas. Na Europa, seu uso é bem difundido, sendo responsável por 18% da produção mundial de leite (DUBEUF, 2005; DUBEUF; MORAND-FEHR; RUBINO, 2004).

No Brasil, em 2009 o rebanho caprino passou de sete milhões de cabeças (BRASIL, 2009), e a produção de leite de cabra em 2007 foi de 141 mil toneladas, apenas 1,3% da produção mundial nesse ano, dados pouco expressivos, considerando que em 2005 o Brasil já tinha o décimo primeiro maior rebanho do mundo (FAO, 2008, FAOSTAT, 2006, SILVEIRA, 2002). Do montante nacional, o Nordeste responde por 93% do rebanho, destacando-se os Estados da Paraíba e do Rio Grande do Norte. Contudo, a produção leiteira da região corresponde a apenas 45,4% do total, sendo este, em grande parte, resultado da atividade de pequenos e médios produtores que se destinam ao comércio local e, especialmente, para atender a parceria com um programa federal de distribuição de alimentos (BELTRÃO FILHO et al., 2005; BOMFIM et al., 2011; COSTA; QUEIROGA, PEREIRA, 2009). A maior parte do leite de cabra (93% a 95%) é consumida sob a forma de leite fluido. Já os derivados lácteos representam uma pequena porcentagem do consumo total, sendo 3% a 4% em forma de leite em pó e 2% a 3% como queijos, doces, iogurtes, sorvetes e cosméticos (COSTA, 2007).

2.1.1 Aspectos nutricionais do leite de cabra

O leite de cabra é um líquido de cor branca, que possui odor e sabor especial e agradável ao paladar humano, e que vem sendo considerado um alimento funcional, possuindo importante valor nutricional, com proteínas de alto valor biológico, fonte de seis dos dez aminoácidos essenciais (treonina, isoleucina, valina, lisina, cisteína, tirosina), além de ser boa fonte de ácidos graxos de cadeia média e curta, minerais e vitaminas (HAENLEIN, 2004). É um alimento de especial interesse para países em desenvolvimento, onde se tem usado o leite de cabra como estratégia de combate a desnutrição, especialmente em crianças (SANZ SAMPELAYO et al., 2007). Na Tabela 1 pode ser observada a composição do leite de cabra comparado com o de vaca conforme diferentes autores.

Tabela 1: Composição percentual do leite de cabra e de vaca

Composição (%)	Cabra		Vaca	
	Grzesiak (1997)	Park et al. (2007)	Grzesiak (1997)	Park et al. (2007)
Água	87	-	87,6	-
Gordura	3,5	3,8	3,8	3,6
Proteína	2,7	3,4	3,1	3,2
Lactose	4,6	4,1	4,7	4,7
Minerais	0,6	0,8	0,6	0,7
α -S ₁ caseína	0,7	-	1,0	-
Calorias*	73	70	70	68

*kcal/100 mL

Os glóbulos de gordura do leite de cabra são menores que os do leite de vaca, e por isso proporciona uma melhor dispersão e mistura da gordura, aumentando sua digestibilidade. Além disso, o leite de cabra não tem a aglutinina, substância que, no leite de vaca, une moléculas de gordura e dificulta a digestão do mesmo. Assim, a digestibilidade do leite de cabra é aproximadamente duas vezes maior que o de vaca (ANDERS et al., 2006; HAENLEIN, 2004), e por isso vem sendo indicado para crianças, idosos, pacientes com síndrome de má absorção ou outros distúrbios gastrointestinais ou nutricionais (SILVEIRA, 2002).

O leite caprino é rico em ácidos graxos de cadeia média, dentre eles o caproico (C 6:0), caprílico (C 8:0), cáprico (C 10:0), láurico (12:0) e mirístico (C 14:0), que diminuem a deposição de colesterol no tecido, dissolvem sais biliares e inibem a produção de colesterol

endógeno. A composição lipídica do leite de cabra vem rendendo associações benéficas quando usados por pacientes com síndrome de má absorção, hiperlipoproteïnemia, epilepsia infantil, fibrose cística, esteatorréia, entre outros (DIAS, 2009; HAENLEIN, 2004). Outra particularidade do leite de cabra com relação ao leite de vaca é a maior concentração de ácidos graxos de cadeia ramificada com menos de 11 carbonos, que parecem ser responsáveis em grande parte pelas características organolépticas dos produtos lácteos proveniente desses ruminantes (ALONSO et al., 1999; CHILLIARD; LAMBERET, 2001; SANZ SAMPELAYO et al., 2007). O perfil de ácidos graxos do leite de cabra, comparado com o leite de vaca, está exposto na Tabela 2.

Tabela 2: Composição média de ácidos graxos (g/100 g de leite) na gordura de leite de cabra e de vaca e suas diferenças percentuais

Ácido Graxo	Leite de Cabra	Leite de Vaca	Diferença (%) para o leite de cabra
C4:0 Butírico	0,13	0,11	
C6:0 Capríco	0,09	0,06	
C8:0 Caprílico	0,10	0,04	
C10: Cáprico	0,26	0,08	
C12:0 Láurico	0,12	0,09	
C14:0 Mirístico	0,32	0,34	
C16:0 Palmítico	0,91	0,88	
C18:0 Esteárico	0,44	0,40	
<i>C6-14 Total de TCM</i>	0,89	0,61	+46
<i>C4-18 Total de AGS</i>	2,67	2,08	+28
C16:1 Palmitoléico	0,08	0,08	
C18:1 Oléico	0,98	0,84	
<i>C16:1 – 22:1 Total AGMI</i>	1,11	0,96	+16
C18:2 Linoleico	0,11	0,08	
C18:3 Linolênico	0,04	0,05	
<i>C18:2 – 18:3 Total AGPI</i>	0,15	0,12	+25

TCM: triglicerídeo de cadeia média; AGS: ácido graxo saturado; AGMI: ácido graxo monoinsaturado; AGPI: ácido graxo poliinsaturado

Fonte: Adaptado de Haenlein (2004)

Com relação às proteínas, o leite de cabra possui perfil protéico semelhante ao leite de vaca. Entretanto, no leite de cabra a forma de caseína presente é a α -S₂ caseína, que apresenta menor potencial alergênico que a α -S₁ caseína, presente no leite de vaca. Além disso, o

primeiro apresenta 0,2 – 0,5% menos lactose. Essas propriedades conferem ao leite melhor indicação para crianças, pacientes com imunidade diminuída e tem melhor aceitação em portadores de intolerância à lactose (HAENLEIN, 2004; PARK et al., 2007; RAYNAL-LJUTOVAC et al., 2008).

Os teores de vitaminas no leite de cabra estão próximos aos do leite de vaca, exceto pelas vitaminas B₆, B₁₂ e ácido fólico, as quais estão diminuídas no leite de cabra; os teores de vitaminas A estão aumentadas. As cabras fisiologicamente convertem todo o caroteno em vitamina A, conferindo ao leite a coloração esbranquiçada, pela ausência deste pigmento. Os níveis de vitaminas C e D do leite são aproximadamente os mesmos para o leite de cabra e de vaca (FISBERG et al., 1999). Quanto aos minerais, o leite de cabra apresenta maior quantidade de cálcio (Ca), potássio (K), magnésio (Mg), fósforo (P), cloro (Cl) e manganês (Mn), porém, menor quantidade de sódio (Na), ferro (Fe), zinco (Zn), enxofre (S) e molibdênio (Mb), quando comparado ao leite de vaca. Além disso, a quantidade de cisteína presente no leite de cabra favorece a absorção do Zn no intestino (ALFEREZ et al., 2001; PARK et al., 2007).

Em estudo com ratos induzidos à anemia ferropriva, Alferez et al. (2006) compararam a absorção do ferro presente no leite de cabra e de vaca, ainda que este tenha um maior teor do mineral do que o leite de cabra. Esse fato pode ser, possivelmente, explicado por uma menor interação Ca-Fe no leite de cabra em relação ao leite de vaca, aumentando a biodisponibilidade dos mesmos. Além do ferro, o leite de cabra parece possibilitar uma melhor utilização de cálcio e fósforo (CAMPOS et al., 2007).

2.1.2 Manipulação da composição do leite caprino

A produção do leite, assim como sua qualidade, composição química e características sensoriais são influenciadas por diversos fatores. Dentre esses podem ser citados fatores genéticos, fisiológicos e a alimentação, sendo este último o fator mais importante.

A raça do animal influencia diretamente a produção e qualidade do leite. Estudos encontraram diferenças nos valores de proteínas, extrato seco total, cinzas, ácido láctico, caseína, porcentagem de gordura, além da quantidade total de leite produzido por diferentes raças de cabras (FERREIRA, QUEIROGA, 2003; PRASAD; TEWARI; SENGAR, 2005).

Em relação ao momento fisiológico, um dos aspectos mais abordados tem sido o período da lactação. Em estudo com cabras da raça Saanen verificou-se que o período da lactação é um fator particularmente influente sobre a quantidade e a qualidade do leite produzido pelo animal. À medida que há o avanço da lactação a quantidade de leite diminui,

com redução da lactose e provável aumento da concentração de proteínas e gorduras. Na fase inicial da lactação há os maiores percentuais de ácidos graxos de cadeia curta, enquanto que os ácidos graxos insaturados concentram-se mais na fase final da lactação (COSTA; QUEIROGA; PEREIRA, 2009; QUEIROGA et al., 2007).

A alimentação do animal é um fator preponderante no que diz respeito à composição química do leite. Sabe-se que um dos componentes mais afetados pela alimentação é fração lipídica (quantidade e qualidade), sendo a quantidade de fibra e a natureza da fonte de gordura os fatores dietéticos que mais alteram a gordura do leite (COSTA; QUEIROGA; PEREIRA, 2009). Sendo assim, estudos vêm sendo desenvolvidos com a manipulação da ração consumida pelos animais objetivando alterações benéficas no leite produzido pelos mesmos. Savoini et al. (2010), em estudo sobre a suplementação de colina em ruminantes, trouxeram como efeitos da colina o aumento não só na produção do leite, mas também houve maior concentração de gordura e proteína.

Estudando a influência dos diferentes tipos de volumosos da dieta da cabra sobre a composição do leite, Osmari et al. (2009) ofereceram a cabras da raça Saneen feno de alfafa, silagem de milho ou feno de aveia, verificando que não houve diferença entre os teores de proteína, gordura e lactose entre os grupos que receberam silagem de milho e feno de aveia. Apenas o grupo que recebeu a dieta a base de feno de alfafa apresentou maiores concentrações dos componentes citados. Segundo Carvalho (2001), a redução das fibras na dieta das cabras diminui a mastigação com diminuição da produção de saliva, o que gera a redução do pH ruminal. Esse aumento de acidez altera a proporção acetato:propionato, modificando todo o metabolismo do animal e reduzindo o teor de gordura no leite.

A suplementação lipídica para animais lactantes visa, primariamente, aumentar a concentração energética das dietas para atender à exigência no início da lactação, contudo, esta estratégia pode também contribuir para melhoras na composição química, física e sensorial, o aumento dos ácidos graxos insaturados do leite de cabra, além da incorporação de compostos funcionais e/ou nutracêuticos, atendendo a uma demanda do mercado consumidor (COSTA; QUEIROGA; PEREIRA, 2009; SILVA et al., 2006).

Bernard, O’Kuski e Innis (2009) citam os óleos vegetais como reguladores da lipogênese mamária, modulando a concentração de gordura no leite e no seu perfil de ácidos graxos. Assim, a suplementação com óleo de licuri (*Syagrus coronata*) provocou o aumento da concentração de ácidos graxos saturados, enquanto que com o óleo de mamona (*Ricinus communis*) aumentou a quantidade dos poliinsaturados (PEREIRA, 2009). Santos et al. (2011) também, trabalhando com inclusão da mamona na ração das cabras, observaram uma menor

produção de leite, sem afetar a quantidade de proteína bruta, matéria mineral, lactose e extrato seco total, entretanto, aumentou o teor de gordura.

Fernandes et al. (2008) suplementaram a dieta de cabras mestiças Moxotó com óleo de girassol ou de algodão, observando a redução das concentrações dos ácidos graxos de cadeia curta, entre eles, os ácidos cáprico (C10:0), láurico (C12:0) e mirístico (C14:0), provavelmente pela maior participação dos ácidos graxos de cadeia longa proveniente desses óleos. Queiroga et al. (2010), comparando a suplementação em cabras com óleo de mamona com a de óleo de licuri, verificaram que o óleo de mamona produziu menores níveis de sólidos totais, provavelmente devido à redução do teor de gordura total e maior concentração de lactose, sem diferenças significativas da proteína total.

Visto os potenciais benefícios do ácido linoleico conjugado (CLA) à saúde, diversos são os estudos que manipulam a dieta do ruminante visando o aumento da concentração desse componente no leite produzido. Em vacas que receberam dieta suplementada com óleo de soja, observou-se a diminuição da concentração dos ácidos graxos saturados com o aumento dos insaturados (AGMS e AGPS), incluindo a forma trans, no caso o CLA (COSTA; QUEIROGA; PEREIRA, 2009).

Em estudos com cabras, a suplementação lipídica usando óleos vegetais tem evidenciado o aumento da concentração de CLA também no leite desses animais (COSTA; QUEIROGA; PEREIRA 2009; MAIA, 2006). Bomfim et al. (2006), utilizando o óleo de soja como fonte de ácido graxo poliinsaturado na ração de cabras, conseguiram um acréscimo de 140% no teor do CLA. Tal estudo faz parte de um abrangente projeto da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) que visa avaliar as potencialidades do leite de cabra como um alimento funcional, agregando valor ao mesmo com intuito de melhor difundir seu consumo no cenário nacional (BOMFIM et al., 2011).

2.2 ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO

O ácido linoleico conjugado (CLA) foi primeiramente observado na década de 70 em um estudo com componentes carcinogênicos em carnes assadas. Posteriormente, foi isolado e caracterizado como um componente lipídico com atividade antimutagênica. O termo ácido linoleico conjugado é utilizado para designar um conjunto de isômeros de ácidos octadecaenoicos conjugados derivados do ácido linoleico. Assim como seu precursor, o CLA também tem duas duplas ligações que estão conjugadas, ou seja, são separadas apenas por uma ligação simples. São conhecidas pelo menos doze isômeros diferentes, sendo as formas mais ativas biologicamente são o *trans-10*, *cis-12* e *cis-9*, *trans-11* (CAMPOS, 2007; CAO et

al., 2009; KENNEDY et al., 2010). As estruturas químicas dos dois principais isômeros do CLA e do seu precursor, o ácido linoleico (LA), estão apresentadas na Figura 1.

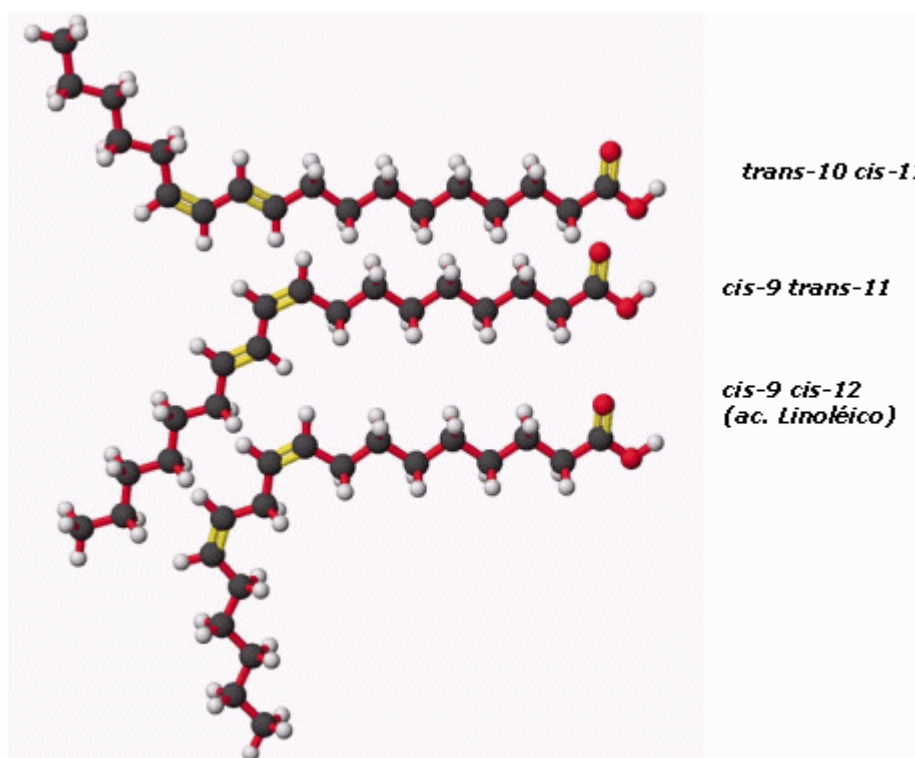


Figura 1: Estrutura química dos principais isômeros do CLA (*trans-10 cis-12* e *cis-9 trans-11*) e do seu principal precursor, o LA

Fonte: Adaptado de Pariza (2004). Obs: Note em cinza os átomos de carbono, em branco os de hidrogênio e em vermelho o oxigênio. As duplas ligações são diferenciadas pela cor amarela

O CLA é um ácido graxo poliinsaturado que ocorre naturalmente nos alimentos; sendo suas principais fontes a carne e o leite proveniente de animais ruminantes, assim como seus derivados. No rúmen desses animais há bactérias, dentre estas, *Butyrivibrio fibrisolvens*, que são capazes de realizar a biohidrogenação de ácidos graxos poliinsaturados, especialmente, o ácido linoleico e linolênico, a ácido esteárico através da ação de enzimas específicas, como a linoleato isomerase (PARK; PARIZA, 2007).

No rúmen do animal, o ácido linoleico sofre isomeração na sua ligação *cis-12* transformando-a em *trans-11*, resultando no ácido rumênico (*cis-9, trans-11*), que pode continuar a via de hidrogenação formando o ácido vacênico. Tanto o ácido rumênico como o vacênico são transportados para as glândulas mamárias do animal, podendo assim ser adicionado ao leite. Outra via de produção do CLA é pela ação da enzima $\Delta 9$ desaturase, presente no intestino e glândulas mamárias, que age sobre o ácido vacênico (BAUMAN;

LOCK, 2006). A Figura 2 mostra o esquema da biohidrogenação no rúmen do animal como descrito acima, além de expor a via do ácido linolênico.

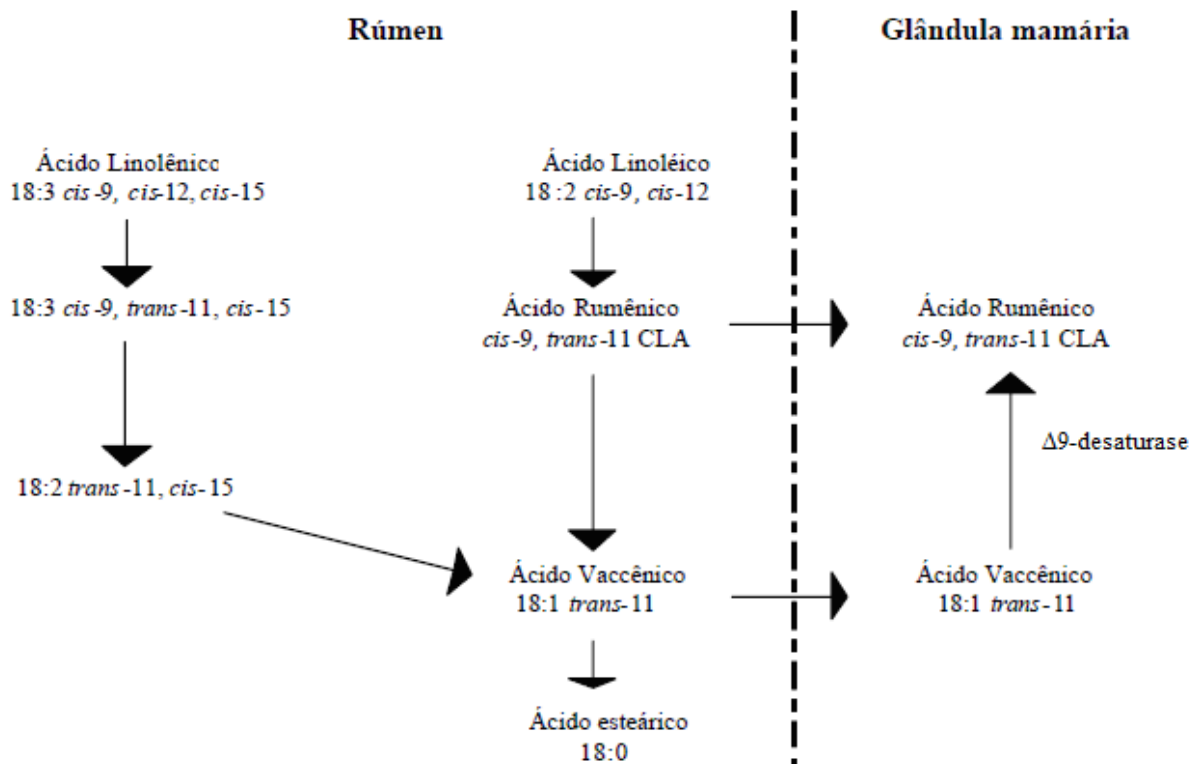


Figura 2: Caminho da síntese ruminal do ácido rumênico em vacas leiteiras. A biohidrogenação dos ácidos linoleico e linolênico à ácido vacênico é mostrada no rúmen, e na glândula mamária é observada a ação da $\Delta 9$ -desaturase

Fonte: Adaptado de Bauman e Lock (2006)

2.2.1 O CLA e suas propriedades funcionais

O CLA tem sido associado a diversos efeitos benéficos à saúde, dentre os quais podem ser citados a redução da gordura corporal e aumento da massa magra, proteção da função cardiovascular, efeito antimutagênico, imunomodulação e melhoria da resistência à insulina, dentre outros (KENNEDY et al., 2010; PARK; PARIZA, 2007). A existência de diferentes isômeros de CLA conflui com a grande variedade de efeitos biológicos, sendo que esses isômeros podem agir sinergicamente, independentemente ou serem antagonísticos. Como exemplo de ação independente podemos citar o *trans*-10,*cis*-12 agindo como redutor de gordura corporal, por meio da intervenção na ação da esteroil-CoA desaturase (SCD) e na secreção das apolipoproteínas hepáticas, enquanto o *cis*-9,*trans*-11 aumenta o ganho de peso em roedores. Com ação antagonística tem-se o *trans*-10,*cis*-12 aumentando a resistência à insulina e o *cis*-9,*trans*-11 corrigindo-a (PARK; PARIZA, 2007).

As mudanças de hábitos alimentares e a adoção de uma vida sedentária vêm aumentando a incidência de doenças como a dislipidemia, a obesidade, a diabetes e a hipertensão, os quais estão sendo cada vez mais associados à resistência à insulina, caracterizando o quadro da síndrome metabólica. Assim, cada vez mais os estudos tem se voltado para identificar estratégias dietéticas que auxiliem na redução do peso e gordura corporal, bem como, de doenças associadas (ZHOU et al., 2008).

Desde que foi observada a atividade do CLA como redutor da gordura corporal, tem se caracterizado que o *trans-10,cis-12* é o principal isômero envolvido. Diversos estudos foram realizados desde então para caracterizar os mecanismos de ação do CLA sobre a gordura corporal, em especial no tecido adiposo. Primeiramente, o CLA parece reduzir o peso corporal pelo aumento do gasto de energia, seja pelo aumento do consumo de oxigênio ou pelo aumento da expressão das proteínas desacopladoras (UCPs), isto é, desviando a energia da produção de adenosina trifosfato (ATP), que rapidamente pode ser acumulado, dissipando essa energia em forma de calor (KENNEDY et al., 2010; PARK; PARIZA, 2007).

Além disso, a suplementação de CLA tem sido associada com a diminuição da expressão do neuropeptídeo Y no hipotálamo, hormônio indutor do aumento da ingestão de alimentos, reforçando a hipótese de que esse ácido age nos genes envolvidos na regulação do apetite (CAO et al., 2007; KENEDY et al., 2010). So, Tse e Li (2009) observaram que ratos suplementados com o isômero *trans-10,cis-12* por um período de vinte e sete dias tiveram uma redução de aproximadamente 24% na ingestão de alimentos, acompanhada por uma redução na expressão do neuropeptídeo Y no hipotálamo.

Outro mecanismo a ser citado é a redução do tecido adiposo (massa e/ou número de células). Esse efeito decorre da redução da atividade das lipoproteínas lipases e da SCD no adipócito, aumento da apoptose de pré-adipócitos e adipócitos e estimulando a lipólise (PARK; PARIZA, 2007). Uma das ações mais exploradas nos estudos com CLA e a obesidade é seu efeito inibidor dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), que pertence a superfamília de receptores nucleares e funcionam como fatores de transcrição, regulando a expressão de vários genes. Dentre os genes alvo do PPAR γ estão vários genes reguladores do metabolismo lipídico e do processo de adipogênese (KANG et al., 2003; KENNEDY et al., 2010).

O PPAR γ está envolvido nas etapas iniciais da diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. Reforçando essa observação, Kang et al. (2003) e Choi et al. (2000) constataram que a suplementação de CLA, especialmente o *trans-10,cis-12*, é acompanhada de uma redução da expressão e atividade do PPAR γ seguido de uma menor taxa de diferenciação de

pré-adipócitos em adipócitos. A supressão do PPAR γ também é um mecanismo pelo qual o CLA inibe a lipogênese, já que o primeiro é o maior ativador de genes lipogênicos. Vários estudos observaram a redução de enzimas como lipoproteína lipase (LPL), SCD, acetil-CoA descarboxilase (ACC) e ácido graxo sintase (FAS) decorrente da suplementação com o CLA (BROWN et al., 2003; LAROSA et al., 2006; PARRA; SERRA; PALOU 2010). A inibição da SCD pode explicar a maior concentração de ácidos graxos saturados com redução dos monoinsaturados durante a suplementação de CLA (HOUSE et al., 2005).

Adicionado ao efeito inibidor do acúmulo de lipídeos, LaRosa et al. (2006) observaram o estímulo à expressão da lipase hormônio sensível (HSL) no tecido adiposo branco, aumentando a taxa de β -oxidação dos lipídeos com a administração do CLA em células adipócitas humanas recém-diferenciadas; entretanto, esse aumento não parece perdurar, diminuindo posteriormente com o contínuo uso do CLA. Outra via pela qual o CLA estimula a lipólise está relacionada também à maior concentração de fatores pró-inflamatórios decorrente da inibição da ação do PPAR γ (KENNEDY et al., 2010; PARK; PARIZA, 2007). O CLA promove, ainda, uma maior expressão da carnitina palmitoil-transferase (CTP) nas células de diversos tecidos favorecendo a captação e utilização de ácidos graxos pelas mitocôndrias (GAULLIER et al., 2004).

A influência do CLA no metabolismo dos nutrientes tem levado ao estudo de prováveis relações entre o CLA e a sensibilidade à insulina. Uma das possíveis vias pela qual essa ligação ocorre seria pela supressão da expressão do PPAR γ , que permite a síntese de fatores pró-inflamatórios, como fator de necrose tumoral (TNF α) e interleucina (IL) 6, estimulando a expressão da SOCS-3 (supressor de sinalização de citocinas), que inibem a sinalização da insulina e a captação de glicose insulino-dependente (KENNEDY et al., 2010; SHI et al., 2006). Entretanto, Choi et al. (2004) verificaram que ratos após cinco semanas de suplementação com *trans-10,cis-12* e 7 semanas com *cis-9,trans-11* apresentaram níveis reduzidos de glicose e insulina em relação ao grupo controle, indicando que o tratamento com o ácido graxo promove uma maior sinalização celular para insulina e captação de glicose.

Zhou et al. (2008) em um estudo com 50 ratos machos suplementados com um mix dos isômeros de CLA, avaliaram a sensibilidade à insulina após 6 e 12 semanas com administração da dieta experimental. No primeiro momento foi observado um aumento da resistência ao hormônio, entretanto na décima segunda semana o grupo suplementado com CLA demonstrou uma redução sérica de ácidos graxos livres, triglicerídeos e de colesterol total, restaurando a sensibilidade à insulina.

Parra, Serra e Palou (2010) suplementaram camundongos machos (C57BL/6J) com duas doses de CLA (CLA1: 0,15 g CLA/kg de peso ou CLA2: 0,50 g CLA/kg de peso) durante 37 dias e não encontraram diferenças significativas entre os níveis de glicose e insulina do grupo controle e os suplementados de CLA, entretanto em ambos os grupos de CLA houve uma redução na expressão de adiponectina e de leptina, hormônios diretamente relacionados com a sensibilidade à insulina. Os efeitos da suplementação do CLA têm sido estudados utilizando vários modelos experimentais, e em muito deles a resistência a insulina tem se revelado um efeito colateral importante e contraditório (KENNEDY et al., 2010) precisando de maiores esclarecimento e cautela quanto o seu uso.

A obesidade também tem associação com doenças cardiovasculares, responsáveis pela maior porcentagem das mortes em obesos, estando entre as principais causas de morte no mundo. Nesse cenário, os hábitos nutricionais, em especial o consumo de gordura, têm um papel importante. Assim, os efeitos benéficos de poliinsaturados e monoinsaturados ao organismo têm sido estudados, verificando que apenas a diminuição quantitativa da gordura dietética não oferece efetiva proteção, sendo necessária a escolha de ácidos graxos benéficos em detrimento dos causadores de danos (QUEIROZ et al., 2009).

O ácido linoleico conjugado vem sendo indicado como um ácido graxo poliinsaturado com função cardioprotetora, primeiramente pelo seu efeito redutor do peso corporal, que é sabidamente um fator de risco para as doenças cardiovasculares (DCV) (DINIZ; SANTOS; ASSALIN, 2008; PARK, 2009). Além disso, estudos têm demonstrado efeito do CLA sobre alguns parâmetros séricos para doenças cardiovasculares, como lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL), de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG) e pressão arterial.

Valeille et al. (2005) observaram que hamster alimentados com dieta aterogênica, com 20% de gordura de manteiga (predominantemente saturada), apresentaram uma menor deposição de lipídeos na aorta quando suplementados com 1% de ácido linoleico conjugado (isômero *cis-9,trans-11*). Dados revisados por Bhattacharya et al. (2006) mostram que, nos ensaios experimentais com animais, o CLA parece ser mais eficaz quando existe um fator dietético de risco para DCV, como dietas com excesso de carboidrato simples, hiperlipídicas e/ou ricas em ácidos graxos saturados. Entretanto, a atuação do CLA sobre a fração lipídica do sangue ainda é controversa, em especial quando falamos de indivíduos saudáveis e com dieta regulada, nos quais o CLA não parece ter efeito significativo.

Outra função associada ao CLA é sua ação antimutagênica. Dentre vários fatores de risco para o surgimento e desenvolvimento do câncer, pode-se destacar os hábitos

alimentares, como excesso de gordura e de carboidratos, redução no consumo de fibras e dentre outros. Isso é especialmente válido quando tratamos de tumores que atacam o trato gastrointestinal (TGI). Vários nutrientes têm sido indicados como compostos inibidores de carcinogênese ou de metástases. Assim, vem se destacando a importância de incorporar o hábito de consumir leite e derivados. O aumento no consumo de produtos lácteos tem sido inversamente relacionado com a incidência de câncer de mama.

O CLA é o único ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa presente nos produtos lácteos com função de inibir tumores estabelecidos (DAUCHY et al., 2004); seus efeitos na inibição de tumores têm sido investigados em muitos modelos animais *in vivo* e com células cancerígenas humanas em estudos *in vitro*. Os mecanismos pelos quais o CLA age nos tumores ainda são pouco esclarecidos. Esse ácido graxo tem mostrado efeito sobre tumores epiteliais, de cólon, mamários e de estômago (HUOT; SAKAR; MA, 2010). A existência de diferentes isômeros pode explicar o aparecimento de diversos mecanismos diferentes de ação sobre os tumores (BHATTACHARYA et al., 2006)

O CLA é capaz de alterar o meio lipídico das cavéolas, alterando assim a sinalização da proteína caveolina-1, que está envolvida na evolução de células cancerígenas não-sensíveis à estrógeno. Huot, Sakar e Ma (2010) trataram células de câncer de mama (MCF-7) com isômeros de CLA e verificaram a incorporação dos mesmos, especialmente o *cis-9,trans-11*, na porção lipídica das cavéolas, provavelmente decorrente de preferência pelos fosfolipídios, determinando a redução na sinalização da caveolina-1. Miglietta et al. (2006), realizando ensaio *in vitro* com células mamárias humanas cancerígenas suplementadas com CLA, verificaram a redução da proliferação, com acúmulo de células na fase S, assim como o aumento da apoptose celular pela diminuição do ERK1/2 e pela maior concentração da proteína Bak pró-apoptótica, com redução da Bcl-x_L anti-apoptótica. Em outro estudo também *in vitro* com células cancerígenas de cólon, o isômero mais eficaz na indução da apoptose das células tumorais via redução de Bcl-2 seria o isômero *trans-9, trans-11* (BEPPU; HOSOKAWA; TANAKA, 2006).

Soel et al. (2007) realizaram pesquisa em camundongos com aplicação via endovenosa de células tumorais de câncer de cólon CT-26, simulando uma metástase, e suplementados com 0,1% de *cis-9,trans-11* ou *trans-10,cis-12* por 4 semanas. No grupo suplementado com CLA a ocorrência de metástase foi significativamente menor em relação ao grupo controle, sendo que o isômero *cis-9,trans-11* foi o mais eficiente na inibição da metástase simulada. Essa ação é especialmente importante sabendo-se que grande parte das mortes por câncer de cólon ocorre por metástase.

Mandir e Goodlad (2008), trabalhando com ratos $Apc^{min/+}$, suplementaram a dieta dos animais com isômeros *cis-9,trans-11* e *trans-10,cis-12*, isoladamente ou em mix, para avaliação do efeito sobre o desenvolvimento de pólipos intestinais e o peso de porções intestinais. O isômero *cis-9,trans-11* conseguiu a redução do número de pólipos e a preservação do diâmetro do órgão.

Outro aspecto importante sobre o CLA é sua interferência sobre a resposta imune, tal efeito parece ser variável segundo a idade. Santana et al. (2011), trabalhando com ratos recém-nascidos, verificaram que a suplementação de 1% de CLA levou a uma maior síntese dos anticorpos IgG, IgM, IgA e IL-6 nos esplenócitos, entretanto, estes mostraram reduzida capacidade de proliferação. Resultados semelhantes foram obtidos por outros pesquisadores (SANTANA *et al.*, 2009; YAMASAKI *et al.*, 2000)

Nakanishi et al. (2003) mostraram que a suplementação de camundongos de 3% de CLA durante a gestação e lactação promoveu uma menor concentração de prostaglandinas com conseqüente redução dos danos oxidativos ao sistema nervoso da prole. Em outro estudo, em ratos suplementados com CLA (0,5%) durante 24 dias, a angiogênese no cerebelo foi reduzida significativamente, controlando o crescimento de tumores cerebrais (SIKORSKI; HEBERT; SWAIN, 2008). Ambos estudos demonstram possíveis efeitos benéficos da suplementação do CLA no sistema nervoso central.

Sabe-se que o CLA fornecido na dieta pode ser ativamente incorporado e metabolizado pelas células do tecido nervoso, sendo a beta-oxidação aparentemente mais eficiente que nas outras células (FA et al., 2005). Em trabalho com culturas de neurônios corticais de ratos, a administração do CLA, mais especificamente do isômero *cis9, trans11-CLA*, teve efeito neuroprotetor contra citotoxicidade induzida pelo glutamato, resultando em proteção quando administrada durante ou após a exposição ao glutamato (HUNT et al., 2010). Assim, associando-se sua ação neuroprotetora a outros efeitos do CLA, como antiinflamatória e antiproliferativa, o composto tem potencial uso no tratamento para doenças como Parkinson, Alzheimer, adrenoleucodistrofia e tumores cerebrais (OKUI et al., 2011, FA et al., 2005).

Apesar de ter uma base mais consistente quando se trata de modelos animais e *in vitro*, o efeito do CLA como redutor de peso e de gordura corporal, seu efeito anticarcinogênico, cardioprotetor e na melhora da resistência a insulina em estudos com humanos têm resultados contraditórios, pouco significativos ou são escassos (HUOT; SAKAR; MA, 2010; KENNEDY et al., 2010; TERPSTRA, 2004).

2.3 NUTRIÇÃO E HISTOLOGIA

A qualidade da dieta é importante durante toda vida, entretanto a fase de gestação e lactação são fases críticas no desenvolvimento do indivíduo. A gestação constitui um período de rápido crescimento e desenvolvimento, maturação da função de diversos sistemas e crescimento e diferenciação de células (REYES; SIMMONS, 2010). A deficiência de determinados nutrientes pode prejudicar o crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso, causando efeitos prolongados e muitas vezes irreversíveis, enquanto a composição lipídica da dieta materna durante a gestação e lactação pode modular o metabolismo hepático de lipídeos da prole (WILLIAMS, 2008; ZHANG et al., 2005).

A ligação entre nutrição e o desenvolvimento neural tem sido demonstrada com base em estudos diversos. Sabe-se que a dieta tem capacidade de modificar a plástica neural, com conseqüências a curto e/ou longo prazo no comportamento cognitivo e emocional, através de alterações de genoma que podem ser transmitidas durante o processo de divisão celular e tornar-se hereditário. A fase mais susceptível do cérebro é durante sua fase de desenvolvimento, que abrange o período pré-natal e neonatal. Nessa fase, pequenas mudanças na dieta materna parece programar a expressão de fatores de crescimento e proliferação das células do hipocampo, e tais alterações podem persistir por toda a vida do organismo (GLENN et al., 2008; NOVAK; DYER; INNIS, 2008).

Bertrand, O’Kusky e Innis (2006), em um estudo com ratos Long-Evans, avaliaram o efeito de deficiência de ácido docoehaenóico (DHA) da dieta sobre o crescimento e desenvolvimento do cérebro dos filhotes. As ratas foram alimentadas com dieta controle (com conteúdo normal de DHA) ou com dieta deficiente em ômega-3 (n-3) durante duas semanas antes do acasalamento até o final na gestação. A partir de lâminas histológicas do cérebro desses animais, foi verificado que no grupo deficiente de n-3 os hemisférios cerebrais foram menores, principalmente, pela redução da placa cortical, do hipocampo e do giro denteado, e ainda que a espessura do denteado primário foi maior nesse grupo. Essas informações confluem com a idéia de que a deficiência de DHA promove o retardamento ou inibição do crescimento e desenvolvimento cerebral.

Bayol et al. (2010), preocupando-se com a crescente incidência da obesidades nos humanos associada às mudanças dos hábitos alimentares e vida sedentária, verificaram o efeito da dieta materna a base de uma dieta rica em carboidrato simples e gordura (*junk food*) sobre o fígado da prole. Com a avaliação histopatológica do fígado, percebeu-se que o grupo que recebeu a dieta *junk food* durante o período da gestação, lactação e pós-desmame teve um maior número de hepatócitos com esteatose macro e microvesicular.

A obesidade tem sido associada como fator de risco ou até mesmo como causa de outras patologias como hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, diferentes cânceres e síndrome metabólica (ATTALLAH; FRIEDLANDER; HOFFMAN, 2006), sendo a gordura visceral o tipo mais relacionado com essas doenças (BALABAN et al., 2006). Uma maior disponibilidade de ácidos graxos livres induzida por hábitos alimentares inadequados está associada com aumento na deposição de gordura e danos à órgãos como fígado e pâncreas (AKBAR; KAWTHER, 2006; NASCIMENTO et al., 2010)

A hiperlipidemia não está bem associada com a pancreatite crônica, entretanto, a hipertrigliceridemia, induzida facilmente por uma dieta rica em gordura e açúcar simples, tem forte correlação com o tipo agudo desta patologia (CHOWDHUR; NISHIKAWA; RAYFORD, 2003; POPOV; SIMIONESCU; SHEPHERD, 2003; TOSKES, 1990). Yan et al. (2006), por meio da análise histopatológica do pâncreas de ratos, observaram que, com a administração de uma dieta hiperlipídica, houve uma maior frequência de microvesículas nas células acinares e ilhotas, indicando um maior acúmulo de gordura intracelular e a presença de células picnóticas, que é indicativo de necrose celular. Os autores concluíram que há uma possível relação da quantidade de gordura dietética e danos às células do pâncreas, fortalecendo a hipótese da dieta hiperlipídica como fator de risco para pancreatite aguda e câncer de pâncreas. De fato, a ligação entre a obesidade e o câncer de pâncreas parece ser a indução para a deposição de gordura no órgão, desenvolvendo-se um processo inflamatório, seguido por fibrose pancreática e possivelmente câncer, um modelo semelhante ao que ocorre no fígado.

O fígado é a maior glândula, sendo envolvido no metabolismo de lipídeos, carboidratos e proteínas, além de participar do armazenamento e ativação de vitaminas e minerais, participar da síntese de hormônios esteróide e da desativação de substâncias tóxicas ao organismo, tanto produtos metabólicos, como a amônia, como também medicamentos e drogas. A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínico-patológica que, caracterizada por depósito de lipídeos nos hepatócitos, e tem como principais fatores de risco a obesidade, diabetes mellitus e dislipidemia, sugerindo que a DHGNA seja considerada como mais um critério no diagnóstico da síndrome metabólica.

O acúmulo de gordura nos tecido hepático pode derivar de quatro vias metabólicas. Na primeira, os ácidos graxos vindos do estoque do tecido adiposo atingem o fígado por meio do *pool* sérico de ácidos graxos livres (1). Entretanto, a lipólise desregulada no tecido adiposo, como ocorre, por exemplo, na resistência à insulina, promove uma exarcebação desse transporte e ocorre o acúmulo. As demais vias incluem a síntese de ácidos graxos pelo próprio

órgão pela via neolipogênese (2), e a retirada de ácidos graxos provenientes da dieta presentes no sangue (3) ou nos quilomícrons remanescentes (4). O esquema das vias que levam ao acúmulo de gordura hepática é apresentado na Figura 3 (MUSSO; GAMBINO; CASSADER, 2009).

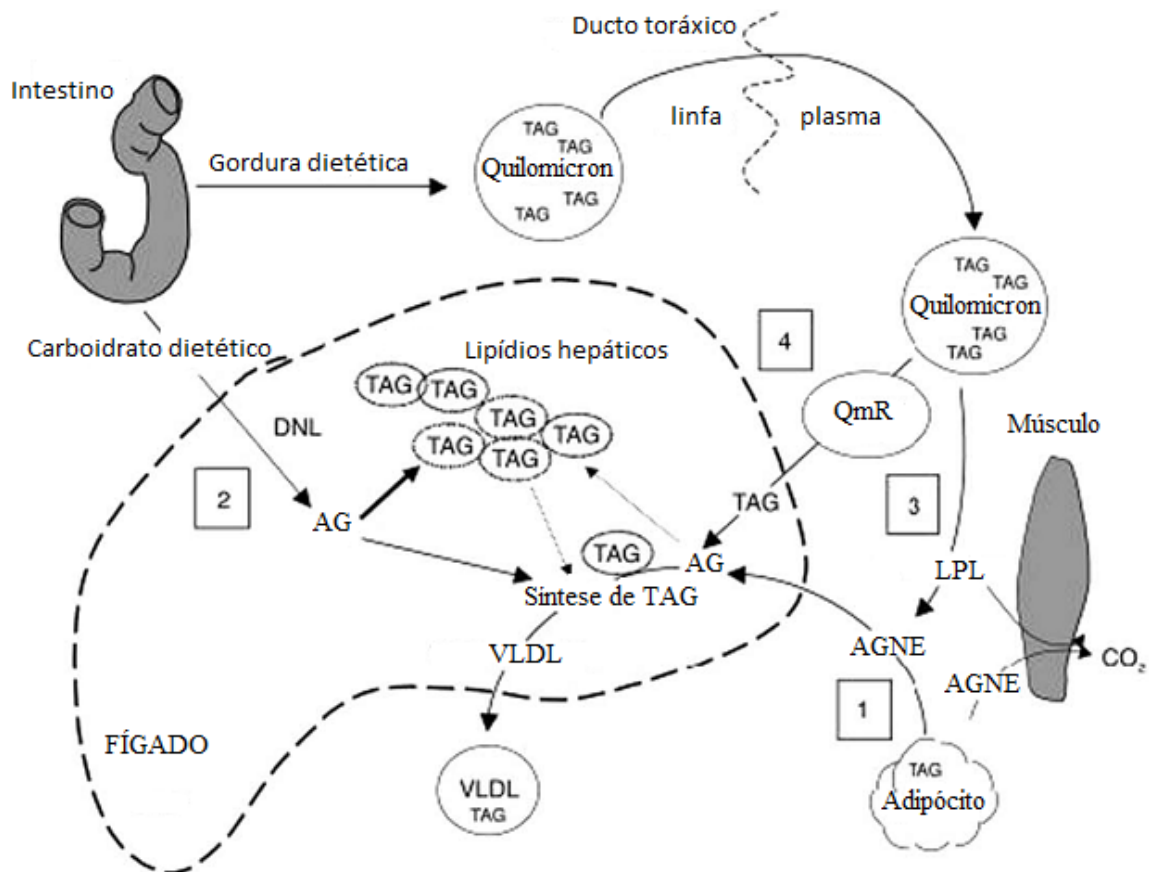


Figura 3: Vias metabólicas do acúmulo de gordura no fígado. DNL (*de novo* lipogênese); TAG (triacilglicerol); AG (ácido graxo); QmR (quilomícron remanescente); AGNE (ácido graxo não essencial); LPL (lípase lipoprotéica). (1) AG provenientes do tecido adiposo; (2) síntese hepática de AG; (3) AG provenientes do sangue ou (4) dos quilomícrons remanescentes

Fonte: Adaptado de Musso, Gambino e Cassader (2009)

Maqueen et al. (2007) procuraram relacionar um alto consumo de lipídeos e carboidratos simples com a ocorrência de esteatose hepática não alcoólica usando ratos Sprague-Dawley separados em três grupos, um controle, outro com dieta a base de gordura de carne (rica em gordura) e a última à base de produtos de cafeteria (rica em açúcar e gordura). A morfologia do fígado do grupo cafeteria se mostrou bastante alterada em relação aos outros grupos, sendo este bem maior em tamanho e desproporcional ao peso corporal dos animais, além do aspecto de esteatose. Nesse grupo também ocorreu a maior deposição celular de

glicogênio e gordura, demonstrando que uma dieta rica em gordura e carboidrato simples, pode representar fator de risco tão importante quanto uma apenas hiperlipídica.

Como visto, a dieta tem papel importante na gênese da esteatose hepática não-alcoólica, assim como pode ser um fator promotor. Alguns nutrientes podem ser retardantes do processo de deposição hepática de gordura, dentre esses podem ser citados o DHA e o ácido eicosapentaenóico (EPA), sendo o primeiro hipolipemiante e o segundo um conhecido redutor do triglicérideo sérico (IKEDA et al., 1994; KOBATAKE et al., 1984; ; MORI et al., 2000; RAMBJOR et al., 1996). Sendo a redução da trigliceridemia mais eficaz no combate da deposição de gordura no fígado, Kajikawa et al. (2009) formaram um grupo controle com dieta padrão e o grupo HS, rica em sacarose. Nesse grupo a análise histopatológica do fígado demonstrou uma maior deposição de gordura, a qual foi inibida quando junto com a dieta rica em sacarose foi administrada 1mg/g de peso/ dia de EPA.

O óleo de peixe é um alimento rico em ácidos graxos poliinsaturados, como DHA e EPA, e por isso vem sendo estudado como coadjuvante no tratamento de desordens associadas à obesidade e dietas hipercalóricas. Nascimento et al. (2010) avaliando o efeito protetor do óleo de peixe sobre os efeitos danosos de uma dieta rica em gordura em ratos, evidenciaram a diminuição da deposição de gordura no fígado e manutenção da integridade das ilhotas pancreáticas.

Outro fator protetor que pode ser citado no contexto de dietas hipercalóricas é o exercício físico. Rodrigues (2009) desenvolveu um experimento que teve como objetivo avaliar o efeito protetor cardíaco do exercício físico, observando que nos animais que praticavam exercício, ainda que recebendo dieta hipercalórica, tiveram hipertrofia muscular e menor deposição de gordura na avaliação de lâminas do ventrículo esquerdo dos animais.

A observação de achados histopatológicos em pesquisas no campo da nutrição justifica-se pelo auxílio que a histologia oferece para entender ou propor hipóteses de efeitos e/ou mecanismos pelos quais as intervenções dietéticas atuam sobre os órgãos e funções.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo é um segmento de um projeto já em execução, desenvolvido pela Embrapa Caprinos e Ovinos, com intuito de avaliar o potencial funcional do leite de cabra. A primeira etapa abrangeu a modificação do leite de cabra, constituindo em desenvolver um leite de cabra com teor aumentado de CLA a partir de adição de óleo de soja como fonte de gordura poliinsaturada na ração das cabras, que foi balanceada para apresentar 4% de extrato etéreo (BOMFIM et al., 2006). Após a manipulação da ração caprina, o leite produzido por esses animais foi desnatado e a gordura utilizada para formulação de uma dieta experimental elaborada pela empresa Rhoster®.

3.1 ANIMAIS E DIETAS EXPERIMENTAIS

Ratos da linhagem *Wistar*, provenientes do Biotério do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) foram utilizados no experimento. Os animais eram machos, com 21 dias (desmamados) com peso médio inicial de 51,95 g. Cada animal foi mantido em gaiolas metabólicas individuais, sob condições-padrão: ar condicionado à temperatura de $22 \pm 1^\circ\text{C}$, com ciclo claro-escuro (12 h; início da fase clara às 6:00 h), umidade de $\pm 65\%$, recebendo ração e água *ad libitum*. De acordo com a dieta oferecida, foram formados 3 grupos experimentais com 12 animais cada: (1) óleo de soja (grupo controle - CON), (2) óleo de coco (OC) e (3) leite de cabra enriquecido com CLA (LC-CLA). As dietas administradas foram formuladas de acordo com as recomendações do *American Institute of Nutrition* (AIN-93G) (REEVES et al., 1993). A composição da ração de cada grupo está descrita na Tabela 3. O período de administração da dieta foi de 10 semanas, sendo o peso e o consumo de ração registrados semanalmente.

3.2 ANÁLISE DO PERFIL LIPÍDICO DA RAÇÃO

A análise do perfil de ácidos graxos das rações experimentais foram realizadas por cromatografia gasosa em laboratório da EMBRAPA Caprinos e Ovinos. A extração dos ácidos graxos se deu através da utilização da técnica do metanol-clorofórmio, seguindo a metodologia proposta por Bligh e Dyer (1959). Os ácidos graxos foram identificados pela comparação dos tempos de retenção e as porcentagens dos ácidos graxos foram obtidas através do *software* – *GC Solution* (Shimadzu Corporation – Japão), tendo como padrão os ácidos graxos autênticos da Sigma-Aldrich, FAME 37 e a mistura de ácido linoleico

conjugado (CLA). Os ácidos graxos foram quantificados por normalização das áreas dos ésteres metílicos e os resultados foram expressos em percentual do total de ácidos graxos (%).

Tabela 3: Composição das dietas experimentais (baseadas na AIN-93) com substituição da fonte de gordura nos grupos óleo de coco e gordura do leite de cabra com alto teor de CLA

Ingredientes (g/kg)	Dietas		
	CON	OC	LC-CLA
Caseína*	190,0	190,0	190,0
Mix Minerais	35,0	35,0	35,0
Mix Vitaminas	10,0	10,0	10,0
Celulose	50,0	50,0	50,0
Amido	540,0	540,0	540,0
Sacarose	100,0	100,0	100,0
Óleo de Soja	70,0	0,0	0,0
Óleo de Coco	0,0	70,0	0,0
Gordura do Leite de Cabra	0,0	0,0	70,0
DL-Metionina	3,0	3,0	3,0
Colina	2,5	2,5	2,5
TBHQ	0,014	0,014	0,014
Calorias Totais (kcal)	3962,0	3962,0	3962,0

*91% de proteína; OS: dieta com óleo de soja; OC: dieta com óleo de coco; LC-CLA: dieta com gordura de leite de cabra com alto teor de CLA

As amostras transmetiladas foram analisadas em cromatógrafo a gás, modelo CG Shimadzu, com detector de ionização de chama, coluna capilar (Supelco SP-2560), fase estacionária sílica fundida, com 100 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,20 mm de espessura do filme. Utilizou-se o nitrogênio como gás de arraste, numa vazão de 1,8 mL/min, nitrogênio (50 mL/min) e hidrogênio (400 mL/min) como detector e ar sintético (400 mL/min). O programa de temperatura do forno inicial foi o de 50°C, com tempo de espera de 3 min, elevando-se para 150°C (4°C/min) e permanecendo nesta temperatura por um 1 min. Em seguida, a uma taxa de 1°C/min, a temperatura foi elevada a 170°C e mantida por mais 1 min. Posteriormente, elevou-se a temperatura a 220°C (8°C/min) e a manteve por 30 min. O processo completo totalizou 86,25 min. A temperatura do injetor foi de 250°C e a do detector foi de 300°C.

3.3 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Ao final do período, os ratos foram anestesiados com cloridrato de quetamina e xilazina (1mL/kg de peso) e submetidos a punção cardíaca, para a retirada das amostras de sangue destinadas às dosagens bioquímicas de glicose, colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e a relação TG/HDL-C, pelo método enzimático de Trinder (Labtest-Diagnóstica). Para a determinação da fração lipoproteica de alta densidade (HDL-C) utilizou-se o princípio metodológico empregado por Rautela e Liedtek (1978).

3.4 PROCESSAMENTO HISTOPATOLÓGICO

Para o estudo dos tecidos dos órgãos selecionados, os mesmos foram imersos em solução fixadora de líquido de Buoin durante 24 horas, à temperatura ambiente, seguido de lavagem em água corrente durante 12 horas para retirada do excesso de fixador. Após a lavagem, o material foi desidratado em banhos sucessivos de etanol a 70, 80, 90 e 100% (30 minutos cada), diafanizadas em dois banhos de xilol (30 minutos cada) e, na seqüência, transferidas para recipientes contendo parafina fundida, permanecendo durante uma hora em cada recipiente, sendo dois no total. No final deste procedimento, o material foi incluído em parafina líquida com auxílio das barras de Leuckart para a confecção dos blocos e deixados a temperatura ambiente para solidificação da parafina.

Para a realização dos cortes histológicos, foi utilizado um micrótomo rotativo modelo “LEICA RM 2125 RT”, ajustado para 5 µm de espessura. Os cortes foram distendidos em banho histológico com temperatura de 40°C, colhidos em lâminas histológicas e estas foram colocadas em estufa a 37° C por 24 horas, para secagem e melhor adesão dos cortes.

Na etapa de coloração aplicou-se a técnica da Hematoxilina/Eosina (BEÇAK; PAULETE, 1976). As lâminas foram colocadas na estufa por 10min e então passaram por dois banhos de xilol de 10 minutos cada para desparafinizar, seguida pela hidratação do material por meio de banhos sucessivos, também de 10 minutos, de álcool em concentrações decrescente (absoluto, 90%, 80% e 70%), continuando com uma lavagem rápida com água destilada. Os cortes foram então corados com hematoxilina por 3 minutos, lavados em água corrente, até retirar o excesso do corante, e corado com eosina por 30 segundos. O material corado recebeu um banho de álcool 95% por 3 minutos e um de 10 minutos no álcool absoluto. Por fim, foram feitas duas imersões de 10 minutos cada em xilol e em seguida foram montadas as lâminas utilizando-se como meio de montagem o Bálsamo do Canadá.

O processamento histopatológico dos órgãos foi realizado no Laboratório de Processamento de Material Biológico do Curso Técnico em Biotecnologia da Escola Técnica de Saúde da Universidade Federal da Paraíba. A análise para evidenciação de possíveis alterações histopatológicas nos órgãos estudados foi realizada por um patologista com emissão de laudo e fotodocumentação.

3.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados de consumo de ração, parâmetros bioquímicos e de peso corporal foram submetidos a uma análise de variância (ANOVA) para comparar três ou mais amostras independentes. Pós teste foi realizado pelo teste de Tukey e a significância estatística foi fixada em $P < 0,05$. Os valores de glicose, que não atenderam ao teste de normalidade, foram apresentados como mediana e analisados pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. O programa estatístico utilizado foi o Sigma STAT.

3.6 COMITÊ DE ÉTICA

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba, sob registro de número 0210/07 (Anexo A).

REFERÊNCIAS

- AKBAR, D.H.; KAWTHER, A.H. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: what we know and what we don't know. **Medical Science Monitor**, v. 12, p. 23-26, 2006.
- ALFEREZ, M.J.M.; BARRINUEVO, M.; LOPEZ-ALIAGA, I.; SANZ-SAMPELAYO, M.R.; LISBONA, F.; ROBLES, J.C.; CAMPOS, M.S. Digestive utilization of goat and cow milk fat in malabsorption syndrome. **Journal of Dairy Research**, v. 68, p. 451-461, 2001.
- ALFEREZ, M.J.M.; LÓPEZ-ALIAGA, I.; NESTARES, T.; DÍAZ-CASTROA, J.; BARRIONUEVO, M.; ROS, P.B.; CAMPOS, M.S. Dietary goat milk versus cow milk improves iron bioavailability in rats with induced ferropenic anemia. **International Dairy Journal**, v. 16, n. 7, p. 813-821, 2006.
- ALONSO, L.; FONTECHA, J.; LOZADA, L.; FRAGA, M.J.; JUAREZ, M. Fatty acid composition of caprine milk: major, branched-chain, and trans fatty acids. **Journal of Dairy Science**, v. 82, p. 878-884, 1999.
- ANDERS, B.F.; ALMEIDA, G. G.; CASTRO, W. M.; PEDROSO DA SILVA, A. R. **Marketing aplicado ao projeto Caprileite em Palmas – TO**. I Congresso de Pesquisa e Inovação da Rede Norte Nordeste de Educação em Tecnologia Natal – RN, 2006.
- AQUINO JUNIOR, A.; DOURADO, G.K; DUARTE, F.O.; DUARTE, A.C.; SENE-FIORESE, M. Efeito da suplementação com ácido linoleico conjugado e do treinamento em natação sobre a composição corporal e os parâmetros bioquímicos de ratos Wistar em crescimento. **Revista de Nutrição**, v. 22, n. 4, p. 493-502, 2009.
- ATTALLAH, H.; FRIEDLANDER, A.L.; HOFFMAN, A.R. Visceral obesity, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, and growth hormone therapy. **Growth Hormone & IGF Research**, v. 16, p. 62-67, 2006.
- BALABAN, Y.H.; SUMER, H.; SIMSEK, H.; US, D.; TATAR, G. Metabolic syndrome, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and hepatocyte growth factor (HGF). **Annals of Hepatology**, v. 5, p. 109-114, 2006.
- BAUMAN, D.E.; LOCK, A.L. Conjugated linoleic acid: Biosynthesis and nutritional significance. **Advanced Dairy Chemistry**, Ed 3. 2. p. 93-136, 2003.
- BAYOL, S.A.; SIMBI, B.H.; FOWKES, R.C.; STICKLAND, N.C. A maternal “Junk Food” diet in pregnancy and lactation promotes nonalcoholic fatty liver disease in rat offspring. **Endocrinology**, v. 151, p. 1451-1461, 2010.
- BEÇAK, W.; PAULETE, J. **Técnicas de citologia e histologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1976. 305p.
- BELTRÃO FILHO, E.M.; COSTA, R.G.; QUEIROGA, R.C.; MEDEIROS, A.N.; OLIVEIRA, C.J.; ROCHA, J.K.; SANTOS, J.G. Avaliação higiênico-sanitária do leite comercializado no estado da Paraíba, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 9, n. 4, p. 674-679, 2005.

BEPPU, F.; HOSOKAWA, M.; TANAKA, L. Potent inhibitory effect of trans9, trans22 isomer of conjugated linoleic acid on the growth of human colon cancer cells. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 17, p. 830-836, 2006.

BERNARD, L.; O'KUSKY, J.R.; INNIS, S.M. Effect of plant oils in the diet on performance and milk fatty acid composition in goats fed diets based on grass hay or maize silage. **The British Journal of Nutrition**, v. 101, p. 213-224, 2009.

BERNER, L. A. Roundtable discussion on milk fat, dairy foods, and coronary heart disease risk. **The Journal of Nutrition**, v. 123, p. 1175-1184, 1993.

BERTRAND, P.C.; O'KUSKY, J.R.; INNIS, S.M. Maternal dietary (n-3) fatty acid deficiency alters neurogenesis in the embryonic rat brain. **The Journal of Nutrition**, v. 136, p. 1570-1575, 2006.

BHATTACHARYA, A.; BANU, J.; RAHMAN, M. CAUSEY, J.; FERNANDES, G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 17, p. 789-810, 2006

BLIGH, E.C.; DYER, W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification. **Canadian Journal of Biochemistry and Physiology**, v. 37, p. 911-917, 1959.

BOMFIM, M.A.D.; LANNA, D. P.; FACO, O.; RODRIGUES, M. T.; GOMES, G.M.F.; PEREIRA, L.P.S.. Efeito da manipulação do perfil de ácidos graxos e potencial funcional da gordura do leite de cabra para a nutrição e saúde humanas. In: **Congresso Pan-Americano do leite**, 9, Porto Alegre-RS-Brasil, 2006 (CD ROM).

BOMFIM, M.A.D.; QUEIROGA, R.C.R.E.; AGUILA, M.B.; MEDEIROS, M.C.; FISBERG, M.; RODRIGUES, M.T. KARINA; SANTOS, M.O.; LANNA, D.P.D. Abordagem multidisciplinar de P,D&I para o desenvolvimento de produto lácteo caprino com alto teor de CLA e alegação de propriedade funcional. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.40, p.98-106, 2011

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. **Censo Agropecuário 2006**: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. Rio de Janeiro, RJ, p. 77, 2009.

BROWN, M.; BOYSEN, M.S.; JENSEN, S.S.; MORRISON, R.F.; STORKSON, J.; LEA-CURRIE, R.; PARIZA, M.; MANDRUP, S.; MCINTOSH, M.K. Isomer-specific regulation of metabolism and PPAR γ by conjugated linoleic acid (CLA) in human preadipocytes. **The Journal of Lipid Research**, v. 44, p. 1287-1300, 2003.

CAMPOS, M. S.; BARRIONUEVO, M.; ALFÉREZ, M.; NESTARES, T.; DÍAZ-CASTROA, J.; ROS, P.B.; ORTEGA, E.; LÓPEZ-ALIAGA, I. Consumption of caprine milk improves metabolism of calcium and phosphorus in rats with nutritional ferropenic anemia. **International Dairy Journal**, v. 17, p. 412-419, 2007.

CAO, Y.; CHEN, J.; YANG, L.; CHEN, Z.Y. Differential incorporation of dietary conjugated linoleic and linolenic acids into milk lipids and liver phospholipids in lactating and suckling rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 20, p. 685-693, 2009.

CAO, Z.P.; WANG, F.; XIANG, X.S.; CAO, R.; ZHANG, W.B.; GAO, S.B.

Intracerebroventricular administration of conjugated linoleic acid (CLA) inhibits food intake by decreasing gene expression of NPY and AgRP. **Neurosciences Letters**, v. 418, p. 217-221, 2007.

CARVALHO, S. RODRIGUES, M. T. ; BRANCO, R. H. ; RODRIGUES, C. A. F. ; LOBÃO, E. S. ; SILVA, B.C. Comportamento ingestivo de cabras alpina em lactação submetidas a dietas com diferentes níveis de fibra em detergente neutro. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 38., 2001, Piracicaba. **Anais...** Piracicaba: Sociedade Brasileira de Zootecnia, 2001. (CD-ROM)

CATTANEO, D.; DELL'ORTO, V.; VARISCO, G.; AGAZZI, A.; SAVOINI, G. Enrichment in n-3 fatty acids os goat's colostrum and milk by maternal fish oil supplementation. **Small Ruminant Research**, v. 64, p. 22-29, 2006.

CHILLIARD, Y.; LAMBERET, G. Biochemical characteristics of goat milk lipids and lipolytic system. A comparison with cows and human milk. Effect of lipid supplementation. In: Freund, G. (Ed.), **Goat milk quality, raw material for cheesemaking**. Institut Technique des Produits Laitiers Caprins (ITPLC). Surgères, France, p. 71-114, 2001.

CHOI, J.S.; JUNG, M.H.; PARK, H.S.; SONG, J. Effect of conjugated linoleic acid isomers on insulin resistance and mRNA levels of genes regulating energy metabolism in high-fat-fed rats. **Nutrition**, v. 20, p. 1008- 1017, 2004.

CHOI, Y.; KIM, Y.C.; HAN, Y.B.; PARK, Y.; PARIZA, M.W.; NTAMBI, J.M. The trans-10,cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. **Small Ruminant Research**, v. 130, p. 1920-1924, 2000.

CHOWDHURY, P.; NISHIKAWA, M.; RAYFORD, P.L. Response of rat exocrine pancreas to high-fat and high-carbohydrate diets. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 223, p. 310-315, 2000.

COSTA, A.L. **Leite Caprino: Um Novo Enfoque de Pesquisa**. (2007) Disponível em: <http://www.cpsc.embrapa.br>. Acesso: 23 abr. 2010.

COSTA, R.G.; QUEIROGA, R.C.R.E.; PEREIRA, R.A.G. Influência dos alimentos na produção e qualidade do leite de cabra. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 38, p. 307-321, 2009.

DAUCHY, R.T.; DAUCHY, E.; SAUER, L; BLASK, D.; DAVIDSON, L.; KRAUSE, J.; LYNCH, D.T. Differential inhibition of Fatty acid transport in tissue-isolated steroid receptor negative human breast câncer xenografts perfused in situ with isomers of conjugated linoleic acid. **Cancer Letters**, v. 209, p. 7-15, 2004.

DIAS, M.M.S. **Leite de cabra Fermentado adicionado de prebióticos, próbióticos e componentes bioativos destinado a idosos**. 2009. 141f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia dos Alimentos) Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2009.

DINIZ, Y.; SANTOS, P.; ASSALIN, H. Conjugated linoleic acid and cardiac health. Oxidative stress and energetic metabolism in standart and sucrose-rich diets. **European Journal of Pharmacology**, v. 579, p. 318-325, 2008.

DUBEUF, J.P. Structural, market and organizational conditions for developing goat dairy production systems. **Small Ruminant Research**, v. 60, p. 67-74, 2005.

DUBEUF, J.P.; MORAND-FEHR, P.; RUBINO, R. Situation, changes and future of goat industry around the world. **Small Ruminant Research**, v. 51, n. 2, p. 165-173, 2004.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA, **EMBRAPA** 2007. Disponível em: < <http://www.embrapa.br>>. Acesso em: 14 abr. 2011.

FA, M.; DIANA, A.; CARTA, G.; CORDEDDU, L.; MELIS, M.P.; MURRU, E.; SOGOS, V.; BANNI, S. Incorporation and metabolism of c9,t11 and t10,c12 conjugated linoleic acid (CLA) isomers in rat brain. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1736, p. 61-66, 2005.

FAOSTAT, 2006. **Rebanho Mundial de Caprinos**. Disponível em <http://faostat.fao.org/site/569/DesktopDefault.aspx?PageID=569>. Acesso em 28 maio 2010.

FERNANDES, M. F.; QUEIROGA, R.C.R.E.; MEDEIROS, A.N; COSTA, R.G.; BOMFIM; M.A.D.; BRAGA, A.A. Características físico-químicas e perfil lipídico do leite de cabras mestiças Moxotó alimentadas com dietas suplementadas com óleo de semente de algodão ou de girassol. **Revista Brasileira de Zootecologia**, v. 37, n. 4, p. 703-710, 2008.

FERREIRA, M.C.C; QUEIROGA, R.C.R.E. Composição química do leite de cabras puras no Curimataú paraibano durante o período de lactação. **Revista do Instituto de Laticínio Candido Tostes**, v. 58, n. 330, p. 21-26, 2003.

FISBERG, M. NOGUEIRA, M.; FERREIRA, A.M.A.; FISBERG, R.M. Aceitação e tolerância do leite de cabra em pré-escolares. **Revista de Pediatria Moderna**, v. 35, p. 10, 1999.

GAULLIER, J.M.; HALSE, J.; HOYE, K.; KRISTIANSEN, K. FAGERTUN, H.; VIK, H.; GUDMUNDSEN, O. Conjugated linoleic acid supplementation for reduces body fat mass in healthy overweight humans. **American Journal Clinical Nutritional**, v. 79, p. 1118-11125, 2004.

GLENN, M.J.; KIRBY, E.D.; GIBSON, E.M.; WONG-GOODRICH, S.J.; MELLOTT, T.J.; BLUSZTAJN, J.K.; WILLIAMS, C.L. Age-related declines in exploratory behavior and markers of hippocampal plasticity are attenuated by prenatal choline supplementation in rats. **Brain Research**, v. 1237, p. 110-123, 2008.

GRZESIAK, T. O leite de cabra, leite do futuro para as crianças. In: INTERESSES NUTRITIVOS E DIETÉTICOS DO LEITE DE CABRA, 1997, Niort. **Anais...** Paris: INRA, 1997, p. 22-37.

HAENLEIN, G.F.W. Goat milk in human nutrition. **Small Ruminant Research**, v. 51, p. 155-163, 2004.

HOUSE, R.L.; CASSADY, J.P.; EISEN E.J.; ELING, T.E.; COLLINS, J.B.; GRISSOM, S.F.; ODLE, J. Functional genomic characterization of delipidation elicited by trans-10,cis-12-conjugated linoleic acid (t10c12-CLA) in a polygenic obese line of mice. **Physiologic Genomics**, v. 21, p. 351-356, 2005.

HUNT, W.T.; KAMBOJ, A.; ANDERSON, H.D.; ANDERSON, C.M. Protection of cortical neurons from excitotoxicity by conjugated linoleic acid. **Journal of Neurochemistry**, v. 115, p. 123-130, 2010

HUOT, P.S.P., SAKAR, B.; MA, D.W.L. Conjugated linoleic acids alters caveolae phospholipids fatty acid composition and decreases caveolin-1 expression in MCF-7 breast cancer cells. **Nutrition Research**, v. 30, p. 179-185, 2010.

IKEDA, I.; WAKAMATSU, K.; INAYOSHI, A.; IMAIZUMI, K.; SUGANO, M.; YAZAWA, K. Alpha-linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids affect lipid metabolism differently in rats. **The Journal of Nutrition**, v. 124, p. 1898-1906, 1994.

KAJIKAWA, S.; HARADA, T.; KAWASHIMA, A.; IMADA, K.; MIZUGUCHI, K. Highly purified eicosapentaenoic acid prevents the progression of hepatic steatosis by repressing monounsaturated fatty acid synthesis in high-fat/ high-sucrose diet-fed mice. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 80, p. 229-238, 2009.

KANG, K.; LIU, W.; ALBRIGHT, K.J.; PARK, Y.; PARIZA, M.W. Trans-10,cis-12 CLA inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR gamma expression. **Biochemistry Biophysics Research Community**, v. 303, p. 795-799, 2009.

KENNEDY, A.; MARTINEZA, K.; SCHMIDTB, S.; MANDRUPB, S.; LAPOINTA, K.; MCINTOSHA, M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 21 p. 171-179, 2010.

KOBATAKE, Y.; KURODA, K.; JINNOUCHI, H.; NISHIDE, E.; INNAMI, S. Differential effects of dietary eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids on lowering of triglyceride and cholesterol levels in the serum of rats on hypercholesterolemic diet. **Journal of Nutritional Science Vitaminology**, v. 30 p. 357-372, 1984.

LAROSA, P.C.; MINER, J.; XIA, Y.; ZHOU, Y.; KACHMAN, S.; FROMM, M.E. Trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid causes inflammation and delipidation of white adipose tissue in mice: a microarray and histological analysis. **Physiologic Genomics**, v. 27, p. 282-294, 2006.

MAIA, F. J.; BRANCO, A.F.; MOURO, G.F.; CONEGLIAN, S.M.; SANTOS, G.T.; MINELLA, T.F.; MACEDO, F.A. Inclusão de fontes de óleo na dieta de cabras em lactação: produção, composição e perfil dos ácidos graxos do leite. **Revista Brasileira de Zootecologia**, v. 35, n. 4, 2006.

MANDIR, N.; GOODLAD, R. Conjugated linoleic acids differentially alter polyp number and diameter in the Apcmin/+ mouse model of intestinal cancer. **Cell Proliferation**, v. 41, p. 279-291, 2008.

MCQUEEN, H.A.; SADLER, D.A.; MOORE, S.A.; DAYA, S.; BROWN, J.Y; SHUKER, D.E.; SEAMAN, M.; WASSIF, W. Deleterious effects of a cafeteria diet on the liver of nonobese rats. **Nutrition Research**, v. 27, p. 38-47, 2007.

MIGLIETTA, A.; BOZZO, F.; BOCCA, C.; GABRIEL, L.; TROMBETTA, A.; BELOTTI, S.; CANUTO, R.A. Conjugated linoleic acid induces apoptosis in MDA- MB-231 breast cancer cells through ERK/MAPK signaling and mitochondrial pathway. **Cancer Letters**, v. 234, p. 149-157, 2006.

MORI, T.A.; WATTS, G.F.; BURKE, V.; HILME, E.; PUDDEY, I.B.; BEILIN, L.J. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. **Circulation**, v. 102, p. 1264-1269, 2000.

MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Progress in Lipid Research**, v. 48, p. 1-26, 2009.

NAKANISHIA, T.; KOUTOKU, T.; KAWAHARA, S.; MURAI, A.; FURUSE, M. Dietary conjugated linoleic acid reduces cerebral prostaglandins E2 in mice. **Neuroscience Letters**, v. 341, p. 135-138, 2003

NASCIMENTO, F.A.M.; SILVA, S.B.; SANTOS, C.F.; LACERDA, C.A.; AGUILA, M.B. Adipose tissue, liver and pâncreas structural alterations in C57BL/6 mice fed high-fat-high-sucrose supplemented with fish oil (n-3 fatty acid rich oil). **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 62, p. 17-25, 2010.

NOVAK, E.M.; DYER, R.A.; INNIS, S.M. High dietary ω -6 fatty acids contribute to reduced docosahexaenoic acid in the developing brain and inhibit secondary neurite growth. **Brain Research**, v. 1237, p. 136-145, 2008.

OBEN, J.A.; PATEL, T.; MOURALIDARANE, A.; SAMUELSSON, A.M.; MATTHEWS, P.; POMBO, J.; MORGAN, M.; MCKEE, C.; SOEDA, J.; NOVELLI, M.; POSTON, L.; TAYLOR, P. Maternal obesity programmes offspring development of non-alcoholic fatty pancreatic disease. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 394, p. 24-28, 2010.

OKUI, T.; HASHIMOTO, M.; KATAKURA, M.; SHIDO, O. Cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid promotes neuronal differentiation through regulation of Hes6 mRNA and cell cycle in cultured neural stem cells. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 85,p. 163-169, 2011.

OSMARI, E.; CECATO, U.; MACEDO, F.A.; ROMA, C.F.; FAVERI, J.C.; AYER, I.M. Consumo de volumosos, produção e composição físico-química do leite de cabra F1 Boer x Saneen. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 38, n. 12, p. 2473-2481, 2009.

PARIZA, M.W. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, p. 1132-1136, 2004.

PARK, Y. Conjugated linoleic acid (CLA): good or fat trans fat. **Food and Composition Analysis**, v. 22, p. 4-12, 2009

PARK, Y.; JÚAREZ, M.; RAMOS, M.; HAENLEIN, G.F.W. Physico-chemical characteristics of goat and sheep milk. **Small Ruminant Research**, v. 68, p. 88-113, 2007.

PARK, Y.; PARIZA, M.W. Mechanisms of body fat modulation by conjugated linoleic acid (CLA). **Food Research International**, v. 40, p. 311-329, 2007.

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. **Journal of Nutrition**, v. 21, p. 107-115, 2010.

PEREIRA, R.A.G. **Impacto de dietas contendo óleo de licuri ou mamona nas características físico-químicas, sensoriais e aromáticas do leite de cabra**. 2009. 111f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2009.

POPOV, D.; SIMIONESCU, M.; SHEPHERD, P.R. Saturated-fat diet induces moderate diabetes and severe glomerulosclerosis in hamsters, **Diabetology**, v. 46, p. 1408-1418, 2003.

PRASAD, H.; TEWARI, H.A.; SENGAR, O.P.S. Milk yield and composition of the beetal breed and their crosses with Jamunapari, Barbari and Black Bengal breeds of goat. **Small Ruminant Research**, v. 58, p. 195-199, 2005.

QUEIROGA, R.C.R.E.; COSTA, R.G.; BISCONTINI, T.M.; MEDEIROS, A.N.; MADRUGA, M.S.; SCHULER, A.R. Influência do manejo do rebanho, das condições higiênicas da ordenha e da fase de lactação na composição química do leite de cabras Saanen. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 36, p. 1-4, 2007

QUEIROGA, R.C.R.E.; MAIA, M.O.; MEDEIROS, A.N.; COSTA, R.G.; PEREIRA, R.A.; BOMFIM, M.A. Produção e composição química do leite de cabras mestiças Moxotó sob suplementação com óleo de licuri ou de mamona. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, n. 1, p. 204-209, 2010.

QUEIROZ, J.C.F.; ALONSO-VALE M.I.C.; CURI, R.; LIMA, F.B. Controle da adipogênese por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 582-594, 2009.

RAMBJOR, G.S.; W-LEN, A.I.; WINDSOR, S.L.; HARRIS, W.S. Eicosapentaenoic acid is primarily responsible for hypotriglyceridemic effect of fish oil in humans. **Lipidis**, v. 31, p. 45-49, 1996.

RAUTELA, G.S.; LIEDTKE, R.J. Automated enzymic measurement of total cholesterol in serum. **Clinical Chemistry**, v. 24, n. 1, p. 108-114, 1978.

RAYNAL-LJUTOVAC, K.; LAGRIFFOUL, G.; PACCARD, P.; GUILLET, I.; CHILLIARD, Y. Compositions of goat and sheep milk products: an update. **Small Ruminant Research**, v. 79, p. 57-72, 2008.

REEVES, P.G.; NIELSEN, F.H.; FAHEY, J.R. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of American Institute of Nutrition *ad hoc* writing Committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 123, n. 11, p. 1939-1951, 1993.

REYES, T.; SIMMONS, R. Setting the “Clock”: Importance of Maternal Diet. **Endocrinology**, v. 151, n. 4, p. 1384-1386, 2010.

RODRIGUES, M.J.M. **Exercício de natação previne alterações cardiovasculares, bioquímica e histológicas induzidas por dieta hiperlipídicas em ratos Wistar**. 2009. 60f. Dissertação (Mestrado em Biologia Funcional e Molecular). Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2009.

SANTANA, C.R.; CANO, F.J.P.; CASTELLOTE, C.; CASTELL, M.; RIVERO, M.; PALMERO, M. R.; FRANCH, A. Higher immunoglobulin production in conjugated linoleic acid-supplemented rats during gestation and suckling. **British Journal of Nutrition**, v. 102, p. 858–68, 2009.

SANTANA, C.R.; CASTELLOTE, C.; CASTELL, M.; PUIGMARTÍ, C.M.; RIVERO, M.; CANO, F.J.P.; FRANCH, A. Enhancement of antibody synthesis in rats by feeding *cis*-9,*trans*-11 conjugated linoleic acid during early life. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 22, n. 22, p. 495-501, 2011.

SANTOS, S.F.; BOMFIM, M.A.D.; CÂNDIDO, M.J.D.; SILVA, M.M.C.; PEREIRA, L.P.S.; SOUZA NETO, M.A.; GARRUTI, D.S.; SEVERINO, L.S. Efeito da casca de mamona sobre a produção, composição e ácidos graxos do leite de cabra. **Arquivos de Zootecnia**, v. 60 n. 229, p. 113-122. 2011.

SAVOINI, G.; AGAZZI, A.; INVERNIZZI, G.; CATTANEO, D.; PINOTTI, L.; BALDI, A. Polyunsaturated fatty acids and choline in dairy goats nutrition: Production and health benefits. **Small Ruminant Research**, v. 88, p. 135-144, 2010.

SANZ SAMPELAYO, M.R.; CHILLIARD, Y.; SCHMIDELY, P.H.; BOZA, J. Influence of type of diet on the fat constituents of goat and sheep milk. **Small Ruminant Research**, v. 68, p. 42-63, 2007.

SHI, H.; CAVE, B.; INOUE, K.; BJORAEK, C.; FLIER, J.F. Overexpression of suppressor of cytokine signaling in adipose tissue causes local but not systemic insulin resistance. **Diabetology**, v. 55, p. 699-707, 2006.

SIKORSKI, A.; HERBERT, N.; SWAIN, R. Conjugated Linoleic Acid (CLA) inhibits new vessel growth in mammalian brain. **Brain research**, v. 1213, p. 35-34, 2008

SILVA, M. M.C.; RODRIGUES, M. T.; SILVA, M. T. C.; MAGALHAES, A.C.M.; RODRIGUES, C. A. F.; BRANCO, R. H.; MATOS, R. S. ;SILVEIRA, T. S. Perfil de ácidos graxos do leite de cabras recebendo suplementos de lipídios na dieta. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 43, 2006, João Pessoa. **Anais...** João Pessoa: Sociedade Brasileira de Zootecnia, 2006. (CD-ROM).

SILVEIRA, J.A.D. Leite de cabra, 2002. Disponível em:
<http://www.univap.br/biblioteca/hp_dez_2002/Revisada%20dez:202002/019.pdf> Acesso em: 30 out. 2010

SO, M.H.; TSE, I.M.; LI, E.T. Dietary fat concentration influences the effects of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on temporal patterns of energy intake and hypothalamic expression of appetite-controlling genes in mice. **Journal of Nutrition**, v. 139, p. 145-51, 2009.

SOEL, S. M.; CHOI, O.S.; BANG, M.H.; PARK, J.H.; KIM, W.K. Influence of conjugated linoleic acid isomers on the metastasis of colon cancer cells in vitro and in vivo. **Journal Nutritional Biochemistry**, v. 10, p. 1-8, 2007.

TERPSTRA, A. H. M. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, p. 352-361, 2004.

TOSKES, P.P. Hyperlipidemic pancreatitis. **Gastroenterology Clinics North America**, v. 19, p. 783-791, 1990.

VALEILLE, K.; FÉRÉZOU, J.; AMSLER, G.; QUIGNARD-BOULANGÉ, A.; PARQUET, M.; GRIPOIS, D.; DOROVSKA-TARAN, V.; MARTIN, J.C. A cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid-rich oil reduces the outcome of atherogenic process in hyperlipidemic hamster. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**, v. 289, p. 652- 659, 2005.

WILLIAMS, C. Food for thought: brain, genes and nutrition. **Brain Research**, v. 1237, p. 1-4, 2008.

YAMASAKI, M.; KISHIHARA, K.; MANSHO, K.; OGINO, Y.; KASAI, M.; SUGANO, M.; TACHIBANA, H.; YAMADA, K. Dietary conjugated linoleic acid increases immunoglobulin productivity of Sprague-Dawley rat spleen lymphocytes. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 64, p. 2159-2164, 2000.

YAN, M.X.; LI, Y.Q.; MENG, M.; REN, H.B.; KOU, Y. Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 347, p. 192-199, 2006.

ZHANG, J.; WANG, C.; TERRONI, P.L.; CAGAMPANG, F.R.A.; HANSON, M.; BYRNE, C.D. High-unsaturated-fat, high-protein, and low-carbohydrate diet during pregnancy and lactation modulates hepatic lipid metabolism in female adult offspring. **American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, p. 112-118, 2005.

ZHOU, X-T.; SUN, C.H.; LIU, J.R.; ZHAO, D. Dietary conjugated linoleic acid increases PPAR γ gene expression in adipose tissue of obese rat and improves insulin resistance. **Growth Hormone & IGF Research**, v. 18, p. 361-368, 2008.

APÊNDICES

ARTIGO I

**ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO: IMPLICAÇÕES SOBRE A FUNÇÃO
CARDIOVASCULAR**

Artigo aceito no periódico **THE FIEP BULLETIN**
ISSN: 0024-4201, Qualis: B3 (ano base: 2008), área: Medicina II

ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO: IMPLICAÇÕES SOBRE A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR

RAPHAELA ARAÚJO VELOSO RODRIGUES
JULIANA KÉSSIA BARBOSA SOARES
MARCO AURÉLIO DELMONDES BOMFIM
MARIA DO CARMO MEDEIROS
RITA DE CÁSSIA RAMOS DO EGYPTO QUEIROGA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA, JOÃO PESSOA, PARAÍBA, BRASIL
raphaelavrodrigues@yahoo.com.br

RESUMO

O ácido linoleico conjugado (CLA) refere-se a um conjunto de isômeros do ácido octadecadienoico produzido naturalmente por bactérias presente no rúmen de animais, que vem sendo usado como suplemento alimentar, visto seu potencial efeito redutor da gordura corporal. Várias atividades biológicas são atribuídas ao composto, como a de protetor cardiovascular, sendo que os mecanismos pelo qual o CLA interfere nessa função ainda não estão bem estabelecidos. Primeiramente, o CLA atua sobre o perfil lipídico sérico podendo alterar os níveis de colesterol total, LDL, VLDL, HDL e TG, importantes fatores de risco para as DCV, tal ação é decorrente, provavelmente, da capacidade de regular a síntese dos lipídios, sendo associado também ação redutora da gordura e, conseqüentemente, do peso corporal. O CLA também parece ter efeito no processo aterogênico, observando-se efeitos positivos sobre placas ateroscleróticas estabelecidas e no processo de deposição de lipídeos nos vasos, além de estabilizar placas formadas. Por fim, em relação à pressão arterial, o CLA parece ter a capacidade de reduzir a pressão sanguínea. Entretanto, os resultados encontrados ainda não são consistentes, especialmente, em modelos com humanos, desta forma, estudos futuros devem ser realizados para determinar dose diária recomendada e a segurança do seu uso.

INTRODUÇÃO

A busca constante por uma melhor imagem corporal é uma preocupação da sociedade atual, que busca recursos que potencializem de seus esforços para conseguir uma melhor forma física. Dentre esses recursos encontramos os chamados suplementos termogênicos, que prometem facilitar a perda de peso corporal e de medidas por diferentes vias. Estes vêm ganhando destaque devido ao estilo de vida comum na nossa sociedade, caracterizado pelo aumento de ingestão calórica e redução da atividade física, os quais, além de afetar o lado estético, estão ligados ao surgimento de diversos quadros patológicos crônicos, tais como obesidade, diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (DVC). Dado o interesse, cada vez mais vêm se pesquisando nutrientes específicos, especialmente ácidos graxos, com capacidade de interferir no metabolismo de lipídeos do organismo podendo atuar como coadjuvantes no tratamento ou prevenção da obesidade e das suas co-morbidades.

O ácido linoleico conjugado (CLA) é um termo utilizado para se referir a um conjunto de isômeros posicionais e geométricos do ácido octadecadienoico. É produzido naturalmente através da biohidrogenação e isomeração de ácidos graxos por bactérias presentes no rúmen de diferentes animais, tais como vacas e cabras, sendo suas principais fontes naturais os produtos cárneos e lácteos oriundos desses animais. Dentre os diferentes isômeros existentes, os mais biologicamente ativos são o cis-9,trans-11 e trans-10,cis-12, sendo o primeiro a forma predominante encontrada naturalmente nos alimentos, e o segundo mais comum em produtos

manipulados, como suplementos, os quais geralmente são compostos por um mix de isômeros com aproximadamente 50:50 de cada um dos dois isômeros, e mais alguma quantidade mínima de outros isômeros menos comuns (BHATTACHARYA et al., 2006). A existência de vários isômeros explica as diversas atividades biológicas exercidas pelo composto. Até então são atribuídas ao CLA os seguintes efeitos benéficos: redução do peso corporal, com diminuição da gordura corpórea e manutenção/aumento da massa magra; melhora da sensibilidade à insulina; ação anticarcinogênica; e protetora cardiovascular (BHATTACHARYA et al., 2006; NAGAO et al., 2003a; NAVARRO et al., 2006; PARK & PARIZA, 2007).

Devido à busca e divulgação do produto, especialmente como facilitador da perda de peso, a utilização do CLA tem sido muito difundida. Entretanto ainda são necessários estudos sobre a segurança do seu consumo, especialmente se suplementados por longos períodos de tempo, visto possíveis efeitos negativos do uso de CLA sobre a resistência à insulina e aparecimento de esteatose hepática (KENEDY et al., 2010). Assim, esta revisão visa proporcionar uma visão panorâmica de trabalhos com o ácido linoleico conjugado e seus efeitos sobre a função cardiovascular, sistema diretamente relacionado ao processo de mudanças da composição corporal.

O CLA na redução da gordura e peso corporal

A relação entre obesidade e DCV já é bem estabelecida, entretanto as vias pelas quais ocorre essa ligação não estão elucidadas. Ao contrario do que se pensava, hoje sabe-se que o tecido adiposo não é apenas um tecido de reserva energética, e sim um tecido com ativa produção endócrina envolvendo-se no controle das homeostase corporal, com função neuroendócrina e imune. Dentre a grande variedade de compostos produzidos pelo tecido adiposo estão as adiponectinas, leptinas, angiotensina, fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6). As alterações sofridas pelos adipócitos no processo de instalação da obesidade têm conseqüência na secreção das adipocinas citadas, que estão relacionadas com as implicações patológicas da obesidade, como as DCV (ATHYROS et a., 2010, JO et al., 2009, MATSUZAWA, 2005)

Desde a observação de sua atividade redutora da gordura corporal, tem sido proposto que o trans-10,cis-12 é o principal isômero envolvido (PARK ET al., 1999). A redução da gordura corporal mediada pelo CLA acontece por diferentes meios, como pelo aumento do gasto energético, diminuição da captação de gordura pelos adipócitos, redução da diferenciação de pré-adipócitos, e aumento da β -oxidação dos ácidos graxos. O maior gasto de energia acontece pelo aumento do consumo de oxigênio (PARK; PARIZA, 2007) ou pelo aumento da expressão das proteínas desacopladoras (UCPs), desviando a energia da produção de adenosina trifosfato (ATP), que, se não usado, é rapidamente acumulado, dissipando essa energia em forma de calor (KENNEDY et al., 2010; PARK; PARIZA, 2007).

Além disso, a suplementação de CLA tem sido associada com a diminuição da expressão do neuropeptídeo Y no hipotálamo, hormônio que induz ao aumento da ingestão de alimentos, reforçando a hipótese de que esse ácido graxo age nos genes de regulação do apetite (CAO et al., 2007). So, Tse e Li (2009) observaram que ratos suplementados com o isômero trans-10,cis-12 tiveram uma redução de aproximadamente 24% na ingestão de alimentos, acompanhada por uma redução da expressão do neuropeptídeo Y. A redução da ingestão de ração também foi observada por Hernández-Díaz (2010). Por outro lado, Declerq; Zahradka e Taykor, (2010) e Park et al. (2010) não verificaram essa redução.

O CLA tem efeito inibidor dos receptores de ativação e proliferação peroximal (PPARs), mais especificamente o PPAR γ , que pertence a superfamília de receptores nucleares e funcionam como fatores de transcrição, regulando a expressão de vários genes (genes alvo). Dentre os genes alvo do PPAR γ estão vários genes reguladores do metabolismo lipídico e do

processo de adipogênese (KENNEDY et al., 2010; KANG et al., 2003). O PPAR γ é envolvido nas etapas iniciais da diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos, como observado por Kang et al. (2003), que constataram que a suplementação de CLA, especialmente o trans-10,cis-12 é acompanhada de uma redução da expressão e atividade do PPAR γ seguido de uma menor taxa de diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, além de aumentar a taxa de apoptose dessas células. A supressão do PPAR γ também inibe a lipogênese, já que este é um dos maiores ativadores de genes lipogênicos. Foi observada a redução de enzimas como lipoproteína lípase (LPL), esteróil- CoA- desaturase (SCD), acetil CoA descarboxilase (ACC) e ácido graxo sintase (FAS) decorrente da suplementação do ácido graxo em questão (PARRA; SERRA; PALOU 2010; LA ROSA et al., 2006; BROWN et al., 2003). A inibição da SCD pode explicar a maior concentração de ácidos graxos saturados com redução dos monossaturados durante a suplementação de CLA (KENEDY et al., 2010).

Adicionado ao efeito inibidor do acúmulo de lipídeos, La Rosa et al. (2006) observaram o estímulo à expressão da lípase homônio-sensível (HSL) no tecido adiposo branco, aumentando a taxa de β -oxidação dos lipídeos com a administração do CLA em adipócitos humanas recém-diferenciados, contudo, esse aumento parece não prolongar, diminuindo com o uso contínuo do CLA. O segundo meio pelo qual o CLA estimula a lipólise está relacionada a maior concentração de fatores pró-inflamatórios decorrente da inibição da ação do PPAR γ (KENNEDY et al., 2010; PARK; PARIZA, 2007). Finalmente o CLA promove uma maior expressão de carnitina palmitoil-transferase (CTP) nas células de diversos tecidos favorecendo a captação e utilização de ácidos graxos pelas mitocôndrias (KENNEDY et al., 2010).

O CLA e perfil lipídico

Vários são os fatores de risco para as doenças cardiovasculares, sendo o perfil de lípidos séricos um dos que merece destaque. A elevação das LDL juntamente com a redução do HDL pode resultar no acúmulo gordura nas paredes dos vasos, caracterizando o processo aterogênico. O CLA tem mostrado efeito sobre o colesterol total e frações e os triglicerídeos (TG) séricos em diferentes estudos em modelos animais ou com humanos, sendo os resultados dos estudos ainda não consistentes quanto ao efeito ou dose necessária, assim dependendo do desenho do estudo a suplementação com CLA não teve efeitos significantes sobre HDL, LDL, VLDL (COOPER et al., 2008; BROWN, TRENKLE e BEITZ, 2011; RAFF et al., 2008) e aumentar TG (COOPER et al., 2008). Muitos outros mostram o efeito de melhora de aspectos do perfil lipídico, como redução do TG sérico, que é considerado como fator de risco independente para DCV (HERNANDÉZ-DIÁZ et al., 2010, HUR et al, 2005), além da melhora no colesterol total e aumento do HDL (KENNEDY et al., 2010, NESTEL; FUJII; ALLEN, 2006).

Dados revisados por Bhattacharya et al. (2006), mostram ensaios experimentais com animais nos quais, o CLA parece ser mais eficaz quando existe um fator dietético de risco para DCV, como dietas com excesso de carboidrato simples, hiperlipídicas e/ou ricas em ácidos graxos saturados, ou obesidade. Diniz, Santos e Assalin (2008), em um trabalho com ratos, verificaram que apenas no grupo no qual se desenvolveu a obesidade induzida pela sacarose que o CLA teve efeito significativo, com redução do colesterol total, HDL, LDL e da razão HDL/triacilglicerol. Contudo efeitos em humanos, especialmente em saudáveis permanece controverso (KENNEDY et al., 2010, GAULIER, 2004)

Uma das hipóteses para o efeito do CLA sobre os lipídeos séricos é sua ação sobre o PPAR γ e SREPB-1c (*sterol regulatory element-binding proteins*), ambos envolvidos com o metabolismo lipídico (BHATTACHARYA et al., 2006). O CLA apresenta efeito sobre a expressão de SREPB-1c no fígado, sendo o isômero cis-9,trans-11 relacionado a esse efeito

enquanto o trans-10,cis-12 não teve tal capacidade. O SREPB-1c está associado à síntese de ácidos graxos, uma vez que regula enzimas como FAS e SCD (ROCHE et al., 2003). Tal diferença pode explicar as observações de Arbonés-Mainar et al. (2006), verificando que, em camundongos ApoE^{-/-}, o isômero c9,t11 reduz o colesterol plasmático e os ácidos graxos não essenciais (AGNE) e aumentou apo AI, enquanto o t10,c12 aumentou colesterol total, AGNE, HDL, TG e a apo B, além de resultar num quadro de hiperglicemia nos animais.

CLA e aterosclerose

A maioria dos eventos cardiovasculares é decorrente com o desenvolvimento da placa aterogênica. As pesquisas com CLA e aterosclerose até então são contraditórias, sendo a comparação entre seus resultados dificultada pelas grandes diferenças que existem nas doses e isômeros administrados e no desenho do tratamento. O composto pode agir inibindo o processo de formação das estrias gordurosas e placas aterogênicas ou ainda levar à resolução dessas lesões dependendo do grau de comprometimento. Outros estudos, no entanto, não encontraram efeitos de nenhum dos dois isômeros sobre a formação das placas ou sobre as já formadas (COOPER et al., 2008, NESTEL; FUJII; ALLEN, 2006). Arbonés-Mainar et al. (2006) relataram a diferença de ação entre os dois principais isômeros do CLA. Camundongos ApoE foram alimentados com dietas isocalóricas com 0,15% de colesterol e 1% de cis-9,trans-11 ou trans-10,cis-12 ou ácido linoleico, sendo observado que o isômero trans-10,cis-12 apresentou um efeito pró-aterogênico, com lesões aterogênicas maiores e placas menos estáveis, enquanto o isômero cis-9,trans-11 teve efeito contrário, protegendo a aorta contra a lesão aterogênica.

Uma via pela qual o CLA pode interferir no processo aterogênico é através da regulação dos PPARs, importantes moduladores gênicos, especialmente de genes envolvidos no metabolismo lipídico (TOOMEY, 2005; YU; CORRELL; VANDEN HEUVEL, 2002). Um ponto chave da aterogênese é a formação de células espumosas a partir de macrófagos, que está relacionada com as taxas de influxo e efluxo de colesterol nestas células. Os PPARs são importantes moduladores dessa homeostase do colesterol nos macrófagos (BARBIER et al., 2002; DURVAL et al., 2002), e estudos com ligantes farmacológicos de PPARs demonstraram a capacidade de diminuir um dos mecanismos de captação de LDL colesterol modificada e induzir a expressão gênica de ABCA1, que promove o efluxo do colesterol do macrófago, constituindo assim uma possível terapia antiaterogênica (CHINETTI et al., 2001). Contudo, avaliando-se macrófagos humanos *in vitro* tratados com CLA, que é considerado um ligante para PPAR γ e PPAR α , não encontrou resultados promissores como com os ligantes farmacológicos (WELDON et al., 2004).

Ainda, o CLA pode inibir ou resolver placas ateroscleróticas pela capacidade de reduzir a oxidação da LDL, que leva à estabilização da placa de gordura. O CLA estimula a síntese de glutatona sem peroxidação lipídica, inibe a expressão de mRNA para ciclo-oxigenase 2 (COX2) e induz a síntese de óxido nítrico, protegendo assim contra o estresse oxidativo. Além disso, trabalhos relacionando CLA e câncer demonstraram que esse ácido graxo pode aumentar a atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido desmutase (SOD), catalase e glutatona peroxidase (YANG et al., 2000, BHATTACHARYA et al., 2006). Por fim o CLA modula a síntese de espécie de oxigênio reativo (ROS) e a atividade da fosfatase A2 citoplasmática, envolvidas com o efeito anti-inflamatório atribuído ao CLA (NAKAMURA; FLINTOFF-DYE; OMAYE, 2009).

CLA e hipertensão

Hipertensão é um fator de risco comum para DVC e seu controle deve ser meta na prevenção ou tratamento das mesmas. Pesquisadores, usando modelos animais (INOUE et al., 2004, HENANDÉZ-DÍAZ et al., 2010, NAGAO et al., 2003), e humanos (IWATA et al.,

2007) testaram a eficiência do CLA sobre a pressão sanguínea, e diversos deles obtiveram resultados positivos. Com humanos pôde-se observar o efeito benéfico do CLA sobre os valores de pressão arterial de mulheres grávidas que desenvolveram pré-eclampsia (HERRERA et al., 2005) e seu efeito potencializador de drogas hipotensoras em pacientes hipertensos chineses dependentes de medicação (ZHAO et al., 2009).

Henandéz-Díaz et al. (2010) usando ratos SHR encontraram um menor aumento da pressão sanguínea no grupo em que foi administrado o CLA. Inoue et al. (2004) também trabalhando com ratos SHR jovens, para avaliar o efeito da suplementação de CLA durante o processo de desenvolvimento da hipertensão, verificaram que a pressão sistólica do grupo que recebeu o CLA teve menor elevação em relação ao seu controle, além de uma aumento do mRNA de adiponectina, envolvida no controle da pressão sanguínea. Por outro lado, PARK et al. (2010) não obtiveram resultados semelhantes, ainda que utilizasse ratos SHR, Ainda assim, houve uma redução significativa na incidência de ataques cardíacos ou de sintomas semelhantes a infarto no grupo que recebeu CLA. Tal discordância pode decorrer da diferença na quantidade de CLA ofertada ou na composição.

Sabe-se que o tecido adiposo possui um sistema local de renina-angiotensina, que pode afetar os níveis de angiotensinogênio sérico e a pressão sanguínea, e interferir na produção de citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogênese da doença cardiovascular, podendo constituir uma via metabólica pela qual o CLA age sobre a pressão sanguínea (DECLERQ et al., 2010). Outro possível mecanismo é pela modulação da adiponectina pelo tecido adiposo, adipocina também está relacionada com a atividade da oxido nítrico sintase endotelial, que produz um importante vasodilatador (NAKAMURA; FLINTOFF-DYE; OMAYE, 2009). (COOPER et al., 2008). Tem-se demonstrado também um efeito protetor da adiponectina sobre a aterosclerose, e o nível sérico de adiponectina é inversamente proporcionais a massa de tecido adiposo, assim as complicações da obesidade podem ser decorrentes da disfunção do adipócito, visto que a adiponectina tem se mostrado um bom marcador para a função dessa célula (TRUJILLO; SCHERER, 2005).

CONCLUSÃO

Diante dos dados revisados, apesar de certa discordância entre os estudos, parece haver um efeito protetor e de melhora da função cardiovascular com a administração de CLA. As vias pelas quais esse efeito acontece ainda precisam ser melhor esclarecidas, mas sabe-se que esse ácido graxo tem influência sobre o metabolismo lipídico e sobre o tecido adiposo, afetando sua dimensão e secreções, fato que tem ligação com regulação de pressão arterial, perfil lipídico e outros fatores de risco para DCV. Entretanto, esses estudos são predominantemente em modelo animal e *in vitro*; os ensaios com humanos são inconclusivos e precisam ser avaliados para garantir o uso correto e seguro do ácido linoleico conjugado como suplemento nutricional.

PALAVRAS-CHAVE: CLA; cardiovascular; lipídeos.

REFERÊNCIAS

1. ARBONÉS-MAINAR, J.M.; NAVARRO, M.A.; GUZMÁN, M.A.; ARNAL, C., SURRA, J.C.; ACÍN, S.; CARNICER, R.; OSADA, J.; ROCHE, H.M. Selective effect of conjugated linoleic acid isomers on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis*, v. 189, p. 318-327, 2006.

2. ATHYROS, V.G.; TZIOMALOS, K.; KARAGIANNIS, A.; ANAGNOSTIS, P.; MIKHAILIDIS, D.P.; Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? **Current Drug Targets**, v. 11, p. 122-135, 2010.
3. BARBIER, O.; PINEDA TORRA, I.; DUGUAY, Y.; BLANQUART, C.; FRUKHART, J.C.; GLINEUR, C.; STAELS, B. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis e Vascular Biology**, v. 22, p. 717-26, 2002.
4. BHATTACHARYA, A.; BANUA, J.; RAHMANA, M.; CAUSEYB, J.; FERNANDES, G. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 17, p. 789-810, 2006
5. BROWN, M.; BOYSEN, M.S.; JENSEN, S.S.; MORRISON, R.F.; STORKSON, J.; LEA-CURRIE, R.; PARIZA, M.; MANDRUP, S.; MCINTOSH, M.K. Isomer-specific regulation of metabolism and PPAR γ by conjugated linoleic acid (CLA) in human preadipocytes. **The Journal of Lipid Research**, v. 44, p. 1287-1300, 2003.
6. BROWN, A.W.; TRENKLE, A.H.; BEITZ, D.C. Diets high in conjugated linoleic acid from pasture-fed cattle did not alter markers of health in young women. **Nutrition Research**, v. 31, p. 33-41, 2011.
7. CAO, Z.P.; WANG, F.; XIANG, X.-S.; CAO, R.; ZHANG, W.-B.; GAO, S.-B. Intracerebroventricular administration of conjugated linoleic acid (CLA) inhibits food intake by decreasing gene expression of NPY and AgRP. **Neurosciences Letters**, v. 418, p. 217-221, 2007.
8. CHINETTI, G.; LESTAVEL, S.; BOCHER, V.; et al. PPAR- α and PPAR- γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. **Nature Medicine**, v. 7, p. 53-8, 2001.
9. COOPER, M. H.; MILLER, J.R.; MITCHELL, P.L.; CURRIE, D.L.; MCLEOD, R.S. Conjugated linoleic acid isomers have no effect on atherosclerosis and adverse effects on lipoprotein and liver lipid metabolism in apoE $^{-/-}$ mice fed a high-cholesterol diet. **Atherosclerosis**, v. 200, p. 298-302, 2008.
10. DECLERCQ, V.; ZAHRAKKA, P.; TAYLOR, C.G. Dietary t10,c12-CLA but not c9,t11 CLA Reduces Adipocyte Size in the Absence of Changes in the Adipose Renin–Angiotensin System in fa/fa Zucker Rats. **Lipids**, v. 45, p.1025-1033, 2010.
11. DINIZ, Y.; SANTOS, P.; ASSALIN, H. Conjugated linoleic acid and cardiac health. Oxidative stress and energetic metabolism in standart and sucrose-rich diets. **European Journal of Pharmacology**, v. 579, p. 318-325, 2008.
12. DUVAL, C.; CHINETTI, G.; TROTTEIN, F.; FRUCHART, J.-C.; STAELS, B. The role of PPARs in atherosclerosis. **Trends in Molecular Medicine**, v. 8, p. 422–30, 2002.
13. GAULLIER, J.M. et al. Conjugated linoleic acid supplementation for reduces body fat mass in healthy overweight humans. **American Journal Clinical Nutritional**, v. 79, p. 1118-11125, 2004.
14. HERNÁNDEZ-DÍAZ, G.; ALEXANDER-AGUILERA, A.; ARZABA-VILLALBA, A.; SOTO-RODRÍGUEZ, I.; GARCÍA, G. Effect of conjugated linoleic acid on body fat, tumornecrosis factor alpha and resistin secretion in spontaneously hypertensive rats. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 82, p. 105-109, 2010.
15. HERRERA, J.A.; SHAHABUDDIN, A.K.M.; ERSHENG, G.; YUAN WEI; GARCIA, R.G.; LÓPEZ-JARAMILLO, P. Calcium plus linoleic acid therapy forpregnancy-induced hypertension. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 91, p. 221-227, 2005
16. HUR, S.; WHITCOM, F.; RHEE, S.; PARK, Y.; GOOD, D.J.; PARK, Y. Effects of *trans*-10,*cis*-12 Conjugated Linoleic Acid on Body Composition in Genetically Obese Mice. **Journal of Medicinal Food**. v. 12, p. 56-63, 2009.

17. INOUE, N.; NAGAO, K.; HIRATA, J.; WANG, Y.-M.; YANAGITA, T. Conjugated linoleic acid prevents the development of essential hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 323, p. 679-684, 2004.
18. IWATA, T.; KAMEGAI, T.; YAMAUCHI-SATO, Y.; OGAWA, A.; KASAI, M.; AOYAMA, T.; KONDO, K. Safety of dietary conjugated linoleic acid (CLA) in a 12-weeks trial in healthy overweight Japanese male volunteers. *Journal of Oleo Science*, v. 56, p. 517-525, 2007.
19. JO, J.; GAVRILOVA, O.; PACK, S.; JOU, W.; MULLEN, S.; SUMNER, A.E.; CUSHMAN, S.W.; PERIWAL, V. Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. *PLoS Computational Biology*, v. 5 :e1000324, 2009
20. LAROSA, P.C.; MINER, J.; XIA, Y.; ZHOU, Y.; KACHMAN, S.; FROMM, M.E. Trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid causes inflammation and delipidation of white adipose tissue in mice: a microarray and histological analysis. *Physiologic Genomics*, v. 27, p. 282-294, 2006.
21. KANG, K.; LIU, W.; ALBRIGHT, K.J.; PARK, Y.; PARIZA, M.W. Trans-10,cis-12 CLA inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR gamma expression. *Biochemistry Biophysics Research Community*, v. 303, p.795-799, 2003.
22. KENNEDY, A.; MARTINEZA, K.; SCHMIDTB, S.; MANDRUPB, S.; LAPOINTA, K.; MCINTOSHA, M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 21 p. 171-179, 2010.
23. MATSUZAWA, Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Practice Research & Clinical Endocrinology Metabolism*, v. 19, p. 637-647, 2005
24. NAGAO K.; NÃO, I.; WANG, Y.M.; HIRATA, J.; SHIMADA, Y. The 10trans,12cis isomer of conjugated linoleic acid suppresses the development of hypertension in Otsuka Long-EvansTokushima fatty rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 306, p. 134-138, 2003.
25. NAKAMURA, Y.K.; FLINTOFF-DYE, N.; OMAYE, S.T.. Conjugated linoleic acid modulation of risk factors associated with atherosclerosis. *Nutrition and Metabolism* p. 5-22, 2008.
26. NAVARRO, V.; MIRANDA, J.; CHURRUCA, I.; FERNÁNDEZ-QUINTELA, A.; RODRÍGUEZ, V.M.; PORTILLO, M.P. Effects of *trans*-10,*cis*-12 conjugated linoleic acid on body fat and serum lipids in young and adult hamsters. *The Journal of Physiology Biochemistry*, v. 62, p. 2, p. 81-88, 2006.
27. NESTEL, P.; FUJII, A.; ALLEN, T. The *cis*-9,*trans*-11 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) lowers plasma triglyceride and raises HDL cholesterol concentrations but does not suppress aortic atherosclerosis in diabetic apoE-deficient mice. *Atherosclerosis*, v. 189, p. 282-287, 2006.
28. PARK, P.; ALBRIGHT, K.J.; STORKSON, J.M.; LIU, W.; PARIZA, M.W. Effects of dietary conjugated linoleic acid (CLA) on spontaneously hypertensive rats. *Journal of Functional Foods*, v. 2, p. 54-59, 2010
29. PARK, Y.; STORKSON, J. M.; ALBRIGHT, K. J.; LIU, W.; PARIZA, M. W. Evidence that the *trans*-10,*cis*-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. *Lipids*, v. 34, p. 235-241, 1999.
30. PARK, Y.; PARIZA, M.W. Mechanisms of body fat modulation by conjugated linoleic acid (CLA). *Food Research International*, v. 40, p. 311-329, 2007.
31. 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. *Journal of Nutrition*, v. 21, p. 107-115, 2010.

32. RAFF, M.; THOLSTRUP, T.; BASU, S.; NONBOE, P.; SORENSEN, M.T.; STRAARUP, E.M. A Diet Rich in Conjugated Linoleic Acid and Butter Increases Lipid Peroxidation but Does Not Affect Atherosclerotic, Inflammatory, or Diabetic Risk Markers in Healthy Young Men. **The Journal of Nutrition**, v. 138, p. 509-514, 2008.
33. ROCHE, H.M.; NOONE, E.; SEWTER, .; MC BENNETT, S.; SAVAGE, D.; GIBNEY, M.J.; O'RAHILLY, S.; VIDAL-PUIG, A.J. Isomer-dependent metabolic effects of conjugated linoleic acid: insights from molecular markers sterol regulatory element-binding protein-1c and LXRAalpha. **Diabetes**, v. 51, p. 2037- 2044, 2002.
34. SO, M.H.; TSE, I.M.; LI, E.T. Dietary fat concentration influences the effects of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on temporal patterns of energy intake and hypothalamic expression of appetite-controlling genes in mice. **The Journal of Nutrition**, v. 139, p. 145-51, 2009.
35. TOOMEY, S.; HARHEN B.; ROCHE, H.M.; FITZGERALD, D.; BELTON, O. Profound resolution of early atherosclerosis with conjugated linoleic acid. **Atherosclerosis**, v. 187, p. 40-49, 2005
36. TRUJILLO, M.E.; SCHERER, P.E. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. **Journal of International Medicine** v. 257, p.167-75, 2005.
37. YANG, L.; LEUNG, L.K.,;HUANG, Y.; CHEN, Z. Oxidative stability of conjugated linoleic acid isomers. **Journal of Agricultural and Food Science**, v. 48, p.3072-3076, 2000.
38. YU, Y.; CORRELL, P.H.; VANDEN HEUVEL, J.P. Conjugated linoleic acid decreases production of pro-inflammatory products in macrophages: evidence for a PPAR[gamma]-dependent mechanism. **Biochimica and Biophysica Acta (BBA)–Molecula Cell Biol Lipids**, v. 1581, p. 89-99, 2002.
39. WELDON, S.; MITCHELL, S.; KELLEHER, D.; GIBNEY, M.J.; ROCHE HM. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis: no effect on molecular markers of cholesterol homeostasis in THP-1 macrophages. **Atherosclerosis**, v. 174, p. 261-273, 2008.
40. ZHAO, W.S.; ZHAI, J.J.; WANG, Y.H.; XIE, P.S.; YIN, X.J.; LI, L.X.; CHENG, K.L. Conjugated linoleic acid supplementation enhances antihypertensive effect of ramipril in Chinese patients with obesity-related hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 22, p. 680-686, 2009.