



Informe Técnico n. 23, de 17 de abril de 2007.

Assunto: Esclarecimentos sobre as avaliações de segurança do ácido linoleico conjugado (CLA).

Última atualização: Fevereiro de 2013.

I. Introdução.

O ácido linoleico conjugado (CLA) é um termo coletivo utilizado para descrever um grupo de isômeros geométricos e posicionais do ácido linoleico. Esses compostos são encontrados naturalmente na gordura do leite e da carne de animais ruminantes como resultado do processo de isomeração enzimática do ácido linoleico conduzido pelas bactérias localizadas no intestino desses animais. Adicionalmente, o CLA pode ser produzido industrialmente por meio da isomeração alcalina do ácido linoleico¹.

Para que as preparações comerciais de CLA possam ser comercializadas no Brasil, como ingrediente ou alimento, é necessário que os interessados comprovem a segurança de uso desses produtos, uma vez que essas substâncias serão utilizadas em níveis superiores aos atualmente observados na alimentação da população brasileira².

Cabe esclarecer que a comprovação pré-mercado da segurança de uso de determinados ingredientes e alimentos é uma exigência legal, que visa contribuir para a proteção da saúde da população em função das constantes inovações tecnológicas e ao aumento do comércio internacional. A legislação brasileira determina que essa comprovação deva ser realizada a partir da avaliação das informações, encaminhadas pela empresa, sobre a finalidade e as condições de uso do alimento ou ingrediente e sua respectiva avaliação do risco³.

Orientações específicas sobre o processo de comprovação da segurança de uso, incluindo os procedimentos administrativos que devem ser observados, podem ser obtidas no Guia para Comprovação da Segurança de Alimentos e Ingredientes⁴.

II. Objetivo.

Comunicar os resultados das avaliações de segurança do CLA realizadas até o momento pela Gerência de Produtos Especiais (GPESP) da Gerência Geral de Alimentos (GGALI) da ANVISA.



III. Histórico das avaliações.

A segurança de uso do CLA isolado, nas formas líquidas ou em cápsulas, ou como ingrediente alimentar para adição em vários alimentos já foi avaliada em diversas ocasiões. A primeira ocorreu em outubro de 2003 e a última foi concluída em janeiro de 2013. Todos os processos foram indeferidos porque as informações, encaminhadas pelas empresas, não demonstraram a segurança de uso dos produtos. Os principais aspectos técnicos, científicos e legais que fundamentaram o indeferimento dessas solicitações são esclarecidos a seguir.

IV. Identificação do CLA.

Alguns dos processos avaliados continham informações adequadas sobre o processo de obtenção, composição química e controle de qualidade do CLA. Esses dados demonstraram que esses ingredientes são produzidos sinteticamente a partir do óleo de cártamo, utilizando um processo de isomerização específico. A composição desses ingredientes é caracterizada pela predominância de dois isômeros específicos de CLA (C18:2 *c9,t11* e C18:2 *t10,c12*), em quantidades equivalentes, e de outros isômeros, não identificados, em quantidades menores.

V. Finalidade e condições de uso apresentadas.

Nos processos avaliados, muitas empresas descreveram que a finalidade da suplementação de CLA ou da sua adição em alimentos é fornecer ácidos graxos poli-insaturados essenciais ômega 6, com uma recomendação diária de consumo em torno de 3,5g/dia.

A Resolução RDC n. 360/2003⁵, que aprovou o regulamento técnico sobre rotulagem nutricional obrigatória, traz as seguintes definições de gorduras poli-insaturadas e trans:

“2.7.3. Gorduras poli-insaturadas: são os triglicerídeos que contém ácidos graxos com duplas ligações cis-cis separadas por grupo metileno, expressos como ácidos graxos livres.”



“2.7.4. Gorduras *trans*: são os triglicerídeos que contém ácidos graxos insaturados com uma ou mais dupla ligação *trans*, expressos como ácidos graxos livres.”

A partir dessas definições, verifica-se que, legalmente, o CLA é considerado uma gordura *trans* e não pode ser enquadrado como uma gordura poli-insaturada devido à presença de duplas ligações na configuração *trans* e pelo fato das duplas ligações não serem separadas por um grupo metileno.

Do ponto de vista técnico, existem diversos sistemas para nomenclatura de ácidos graxos. O sistema *n*, também conhecido como sistema ômega, faz referência à posição da dupla ligação do ácido graxo que esteja mais próxima do grupo metil terminal, tais como *n*-9, *n*-6 e *n*-3. Esse sistema é aplicável somente a ácidos graxos insaturados com dupla ligação na configuração *cis* e a ácidos graxos poli-insaturados com dupla ligação na configuração *cis* separadas por um grupo metileno⁶.

Assim, o CLA também não pode ser considerado um ácido graxo poli-insaturado ômega 6, pois esse sistema de classificação não se aplica a ácidos graxos com suas características estruturais. Além disso, nenhuma evidência científica que respalde a afirmação de que o CLA é essencial para o organismo humano foi apresentada pelos interessados.

Conclui-se, portanto, que tal finalidade de uso é incoerente do ponto de vista legal, técnico e científico e não possui uma relação clara e adequada com a recomendação diária de consumo de CLA.

Desta forma, as informações encaminhadas até o momento não esclareceram adequadamente o propósito de uso do CLA, contrariando o disposto no item 4.1.2 da Resolução n. 16/99 e no item 4.1 da Resolução n. 17/99.

Vale esclarecer, ainda, que muitos estudos investigam o efeito do CLA na redução do peso e da gordura corporal e que em alguns países produtos contendo CLA são comercializados com tal propósito. No entanto, tal finalidade não foi comprovada cientificamente pelas empresas interessadas em comercializar o CLA no Brasil.

VI. Avaliação das evidências científicas apresentadas sobre a segurança do CLA.

Diversos estudos científicos, *in vitro*, em animais e em humanos, que avaliaram a segurança de uso e os efeitos metabólicos do CLA foram apresentados e analisados

pela ANVISA. Muitos desses estudos foram conduzidos com ingredientes que possuem composição idêntica ou similar aos ingredientes submetidos à avaliação, em quantidades similares às recomendadas.

Os dados encaminhados não sugerem um efeito genotóxico e mutagênico do CLA. Alguns estudos experimentais conduzidos em animais demonstraram que a suplementação de CLA pode levar ao aumento do fígado, esteatose hepática, hiperinsulinemia e diminuição dos níveis séricos de leptina⁷⁻¹⁴.

No entanto, os estudos toxicológicos em animais não foram considerados apropriados para a caracterização dos efeitos adversos do CLA e, conseqüentemente, para a determinação do seu limite de segurança, principalmente em função da grande variação observada nos efeitos metabólicos do CLA entre as espécies avaliadas.

Assim, a caracterização dos efeitos adversos à saúde associados à suplementação do CLA foi focada, principalmente, nos resultados dos estudos conduzidos em humanos.

Tais estudos apresentam resultados controversos quanto à segurança da suplementação do CLA, tendo sido relatados em inúmeras oportunidades: (a) alterações negativas no perfil de lipídeos plasmáticos, com aumento dos níveis de LDL e triglicerídeos totais e redução dos níveis de HDL; (b) alterações negativas no metabolismo da glicose e insulina, com aumento da resistência à insulina em indivíduos com diabetes tipo 2 e obesidade; (c) aumento de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, especialmente de isoprostanos; e (d) redução na quantidade de gordura no leite materno¹⁵⁻²⁵.

Os estudos analisados também sugerem que os isômeros C18:2 *c9,t11* e C18:2 *t10,c12* possuem efeitos metabólicos diferentes, sendo que o isômero C18:2 *t10,c12*, que está presente em quantidades significativas nos produtos avaliados, poderia ser a substância responsável pelos efeitos deletérios observados em alguns estudos. Outro aspecto que impossibilita a determinação da segurança dos ingredientes avaliados é a ausência da identificação dos mecanismos de atuação desses compostos.

Ressalta-se, ainda, que não foram apresentados estudos que tenham avaliado a segurança ou os efeitos da ingestão do CLA em grupos populacionais mais vulneráveis como crianças, adolescentes e idosos, apesar da possibilidade de exposição de tais grupos aos ingredientes, segundo as recomendações e condições de uso apresentadas pelas empresas.



Assim, a ANVISA concluiu, com base no disposto nos itens 2.6 e 4.1 da Resolução n. 17/99, que as evidências científicas analisadas não comprovam a segurança de uso do CLA devido à ocorrência de efeitos adversos relevantes em humanos.

VII. Estimativas de ingestão do CLA

As empresas interessadas em comprovar a segurança de uso do CLA não encaminharam dados de avaliação da exposição suficientes para permitir a análise adequada do impacto quantitativo da ingestão dos isômeros C18:2 *c9,t11* e C18:2 *t10,c12* na população brasileira, a partir das recomendações de consumo e condições de uso propostas, contrariando o disposto nos itens 2.7 e 4.1 da Resolução n. 17/99.

Não foram adequadamente identificados nos processos de avaliação do CLA: (a) os alimentos específicos nos quais as empresas pretendiam adicionar esse ingrediente; (b) a quantidade de CLA que seria adicionada a esses alimentos; (c) o consumo desses alimentos pela população brasileira; e (d) a exposição da população brasileira ao CLA oriundo naturalmente da dieta, especialmente dos isômeros C18:2 *c9,t11* e C18:2 *t10,c12*.

No entanto, a partir de alguns estudos internacionais apresentados, foi possível verificar que a exposição ao CLA, naturalmente presente em alimentos, é baixa, variando de 95 a 440 mg/dia, em função dos hábitos alimentares da população avaliada²⁶⁻³². Tais dados demonstram que: (a) as principais fontes alimentares de CLA são os produtos lácteos e cárneos; (b) que a maioria do CLA consumido é na forma do isômero C18:2 *c9,t11* (70 a 90% do total de CLA consumido); e (c) que a quantidade do isômero C18:2 *t10,c12* obtida, a partir da alimentação, é insignificante.

Assim, verifica-se que as recomendações de consumo e as condições de uso propostas para o CLA, pelas empresas, levariam à ingestão de quantidades de CLA muito superiores àquelas atualmente observadas pela população brasileira.

VIII. Considerações sobre as avaliações do CLA por autoridades internacionais.

Considerando o disposto no item 4.3 da Resolução n. 17/99, muitas empresas alegam que o CLA é considerado seguro por autoridades internacionais. No entanto, a



análise das decisões dessas autoridades, realizada pela ANVISA, demonstrou que o CLA não é amplamente considerado seguro.

Nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em 2008, a notificação GRN 232³³ apresentada para fundamentar a segurança de uso do CLA sintético, como ingrediente em certos alimentos, nas categorias de leite de soja, bebidas e barras para substituição de refeições, produtos lácteos e sucos de fruta, em níveis não superiores a 1,5 g, por porção. Os autores interpretam que os resultados dos estudos científicos, em humanos, que apontam efeitos adversos da suplementação de CLA, não são conclusivos e que, por esse motivo, não demonstram a existência de risco no uso do produto.

Na União Europeia, o uso de CLA, como ingrediente em suplementos não requer avaliação de segurança, pois os suplementos de CLA já eram comercializados de forma significativa antes da publicação do Regulamento (CE) n. 258/97³⁴. No entanto, o uso do CLA, como ingrediente em outros alimentos, requer avaliação de segurança e autorização de uso como novo ingrediente. Nesse contexto, a *European Food Safety Authority* (EFSA) publicou opiniões científicas³⁵⁻³⁷ de que o CLA é seguro para uso como um ingrediente para leite, iogurte, produtos de fruta e outros produtos não especificados, destinados ao público adulto, com uma recomendação de ingestão diária equivalente a 3,5 g de CLA/dia, por um período máximo de seis meses.

No entanto, a EFSA destaca que a segurança do consumo do CLA, por períodos superiores não foi estabelecida, bem como sua segurança para indivíduos com diabetes tipo 2. Até a presente data, esse posicionamento científico não permitiu a autorização do uso desse ingrediente pela Comissão Europeia, pois os Estados Membros não identificaram medidas adequadas de gerenciamento do risco para garantir que o CLA não será consumido, por períodos superiores a seis meses. Assim, o uso do CLA, como ingrediente em alimentos, ainda, não está autorizado no âmbito da União Europeia.

Na Austrália e Nova Zelândia, o *Food Standard Australia New Zealand* (FSANZ) rejeitou a petição³⁸ para autorização de uso de CLA em alimentos, com a finalidade de auxiliar em programas de controle de peso e dietas. A FSANZ concluiu que existem evidências de efeitos adversos do produto sobre os lipídeos sanguíneos, com redução do HDL e aumento provável do LDL. A Agência concluiu que o potencial para aumentar o risco de doenças cardiovasculares na população é significativo e foi



estimado em 5% no nível de ingestão proposto, podendo ser maior se as recomendações de consumo forem ultrapassadas.

Adicionalmente, o potencial de efeitos adversos sobre o metabolismo da glicose, em indivíduos com diabetes tipo 2, apesar das evidências limitadas, foi considerado preocupante, especialmente, devido à prevalência de diabetes e pré-diabetes diagnosticada ou não, na Austrália e Nova Zelândia.

Portanto, a partir das informações avaliadas sobre as análises de risco do CLA, conduzidas por outras autoridades internacionais reconhecidas, conclui-se que as diferentes posições adotadas não foram baseadas nas diferenças entre as evidências científicas avaliadas, mas sim nas distintas interpretações dadas a essas evidências.

IX. Considerações Finais

A partir dos aspectos técnicos, científicos e legais acima expostos, o CLA não foi considerado seguro para uso em alimentos. Os efeitos adversos, observados em muitos estudos, são expressivos e preocupantes, especialmente por se tratar de um ingrediente alimentar. A finalidade e condições de uso desses ingredientes, e seu impacto na ingestão de CLA, pela população brasileira, precisam ficar mais claros. Estudos adicionais são necessários para elucidar, adequadamente, os mecanismos de ação dos diferentes isômeros, bem como para comprovar sua eficácia e segurança, especialmente para grupos populacionais mais vulneráveis.

Desta forma, com o intuito de proteger e promover a saúde da população, o CLA não pode ser comercializado no Brasil, como alimento ou ingrediente, até que os requisitos legais, que exigem a comprovação de sua segurança de uso, sejam completamente atendidos.

Tal proibição aplica-se, também, a ingredientes fonte de CLA, que possuem especificações diferentes das avaliadas até o momento, e ao aumento do CLA naturalmente presente no leite e carne de animais ruminantes, por meio de modificações na dieta desses animais, pois esses produtos também são considerados novos alimentos ou ingredientes, de acordo com a legislação vigente e, conseqüentemente, demandam comprovação da segurança de uso antes de sua comercialização.

X. Referências

1. Banni S. Conjugated linoleic acid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*. 13: 261–6, 2002.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 16, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimentos e ou Novos Ingredientes, constante do anexo desta Portaria. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, de 3 de dezembro, de 1999.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 17, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as Diretrizes Básicas para a Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, de 3 de maio de 1999.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia para Comprovação da Segurança de Alimentos e Ingredientes*, 2013.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 360, de 23 de dezembro de 2003. Aprova Regulamento Técnico sobre Rotulagem Nutricional de Alimentos Embalados, tornando obrigatória a rotulagem nutricional. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, de 26 de dezembro de 2003.
6. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Fats and Fatty Acids in Human Nutrition*. FAO Food and Nutrition Paper 91. Rome, 2010.
7. West, D.B., et al. Effects of conjugated linoleic acid on body fat and energy metabolism in the mouse. *American Journal of Physiology*. 275: R667-672, 1998.
8. DeLany, J.P., et al. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *American Journal of Physiology*. 276: R1172-1179, 1999.
9. West, D.B., et al. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *Journal of Nutrition*. 130: 2471-2477, 2000.
10. Tsuboyama-Kasaoka, N., et al. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes*. 49: 1534-1542; 2000.
11. Clement, L., et al. Dietary *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse. *The Journal of Lipid Research*. 43: 1400-1409, 2002.
12. Roche, H.M., et al. Isomer-dependent metabolic effects of conjugated linoleic acid: insights from molecular markers sterol regulatory element-binding protein-1c and LXRalpha. *Diabetes*. 51: 2037-2044, 2002.



13. Yamasaki, M., et al. Modulation of body fat and serum leptin levels by dietary conjugated linoleic acid in Sprague-Dawley rats fed various fat-level diets. *Nutrition*. 19: 30-35, 2003.
14. Poirier, H., et al. Development of conjugated linoleic acid (CLA)-mediated lipotrophic syndrome in the mouse. *Biochimie*. 87: 73-79, 2005.
15. Basu, S., et al. Conjugated linoleic acid induces lipid peroxidation in men with abdominal obesity. *Clinical Science*. 99: 511-516, 2000.
16. Risérus, U., et al. Treatment with dietary *trans*¹⁰*cis*¹² conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 25: 1516-1521, 2002.
17. Risérus, U., et al. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: a potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation*. 106: 1925-1929, 2002.
18. Masters, N., et al. Maternal supplementation with CLA decreases milk fat in humans. *Lipids*. 37: 133-138, 2002.
19. Moloney, F., et al. Conjugated linoleic supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition*. 80: 887-95, 2004.
20. Tricon S., et al. Opposing effects of cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 80: 614-620, 2004.
21. Smedman, A., et al., Conjugated linoleic acid increased C-reactive protein in human subjects. *The British Journal of Nutrition*. 94, 791-795, 2005.
22. Taylor, J.S., et al. Conjugated linoleic acid impairs endothelial function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 26, 307-312, 2006.
23. Norris, L.E., et al. Comparison of dietary conjugated linoleic acid with safflower oil on body composition in obese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition*. 90: 468-476, 2009.
24. Wanders, A.J., et al. Effect of a High Intake of Conjugated Linoleic Acid on Lipoprotein Levels in Healthy Human Subjects. *PLoS ONE* (5)2: e9000. doi:10.1371/journal.pone.0009000, 2010.
25. Brouwer, I.A., et al. Effect of Animal and Industrial Trans Fatty Acids on HDL and LDL Cholesterol Levels in Humans – A Quantitative Review. *PLoS ONE* 5(3): e9434. doi:10.1371/journal.pone.0009434, 2010.
26. Fritsche, J. & Steinhardt, H. Amounts of conjugated linoleic acid (CLA) in German foods and evaluation of daily intake. *Food Research and Technology*. 206: 77-82, 1998.



27. Jiang, J., et al. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70: 21-27, 1999.
28. Ens, J.G., et al. An assessment of c9,t11 linoleic acid intake in a small group of young Canadians. *Nutrition Research*. 21: 955-960, 2001.
29. Ritzenthaler, K.L., et al. Estimation of conjugated linoleic acid intake by written dietary assessment methodologies underestimates actual intake evaluated by food duplicate methodology. *Journal of Nutrition*. 131: 1548-1554, 2001.
30. Fremann, D., et al. Dietary conjugated linoleic acid (CLA) intake assessment and possible biomarkers of CLA intake in young women. *Public Health Nutrition*. 5: 73-80, 2002.
31. Wolff, R.L. & Precht, D. Reassessment of the contribution of bovine milk fats to the trans-18:1 isomeric acid consumption by European populations. Additional data for ruminic (cis-9, trans-11 18:2) acid. *Lipids*. 37: 1149-1150, 2002.
32. Schmid, A., et al. Conjugated linoleic acid in meat and meat products: a review. *Meat Science*. 73: 29-41, 2006.
33. Food and Drug Administration. GRAS Notice Inventory. GRN 232. Conjugated linoleic acid isomers for use as an ingredient in certain specified foods within the general categories of soy milk, meal replacement beverages and bars, milk products and fruit juices at levels not to exceed 1.5 grams per serving. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/710672A.PDF
34. Parlamento e Conselho Europeu. Regulamento (CE) n. 258, de 27 de janeiro de 1997. Relativo a novos alimentos e ingredientes alimentares. *Jornal Oficial* n. L 043 de 14/02/1997, p. 01-06.
35. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the safety of “conjugated linoleic acid (CLA)-rich oil” (Tonalin[®] TG 80) as a Novel Food ingredient. *EFSA Journal*. 8(5):1600, 2010.
36. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the safety of “conjugated linoleic acid (CLA)-rich oil” (Clarinol[®]) as a Novel Food ingredient. *EFSA Journal*. 8(5):1601, 2010.
37. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Statement on the safety of the “conjugated linoleic acid (CLA)-rich oils” Clarinol[®] and Tonalin TG 80 as Novel Food ingredients. *EFSA Journal*. 10(5):2700, 2012.
38. Food Standard Australia New Zealand (FSANZ). Application A1005. Exclusive use of Tonalin[®] CLA as a novel food assessment report. 2011. Disponível em: <http://www.foodstandards.gov.au/foodstandards/applications/applicationa1005conj3859.cfm>