



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FILIPA SILVA TORRES

***Allium Sativum: Evidência Científica***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PLANTAS MEDICINAIS NA PRÁTICA CLÍNICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

MARÇO/2021



# **ALLIUM SATIVUM: EVIDÊNCIA CIENTÍFICA**

Artigo de revisão

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição do grau de Mestre em Medicina.

## Aluna

Filipa Silva Torres

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

filipa96torres@gmail.com

## Orientador

Prof. Doutor Celso Pereira

Professor Auxiliar Convidado da Unidade Curricular de Plantas Medicinais na Prática Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal



## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	5
RESUMO .....	7
ABSTRACT .....	9
INTRODUÇÃO .....	11
MATERIAL E MÉTODOS.....	15
RESULTADOS .....	17
I. Efeitos clínicos.....	17
1. Efeito Cardiovascular e Metabólico.....	17
1.1. Tensão arterial .....	17
1.2. Perfil lipídico .....	20
1.3. Glucorregulação.....	22
1.4. Aterosclerose .....	23
2. Efeito Gastrointestinal.....	24
3. Efeito Antimicrobiano .....	26
3.1. Atividade Antibacteriana .....	26
3.2. Atividade Antifúngica.....	27
3.3. Atividade Antiparasitária .....	29
3.4. Atividade Antivírica.....	30
4. Efeito Oncoprotetor.....	32
5. Efeito imunoinflamatório .....	35
5.1. Efeito imunomodulador .....	35
5.2. Efeito anti-inflamatório .....	36
6. Efeito Antioxidante .....	37
II. Farmacovigilância.....	38
1. Interações medicamentosas.....	38
2. Farmacosegurança .....	40
3. Formulações .....	41
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	45
AGRADECIMENTOS .....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	51



## LISTA DE ABREVIATURAS

**AP-** alho em pó

**ARA-** antagonistas dos recetores da angiotensina

**CA-** *Candida albicans*

**CAT-** capacidade antioxidante total

**CHC-** carcinoma hepatocelular

**CIM-** concentração inibitória mínima

**DADS-** dialil dissulfeto

**DATS-** dialil trissulfeto

**EMA-** *European Medicines Agency*

**HDL-** lipoproteína de alta densidade

**HP-** *Helicobacter Pylori*

**IBP-** inibidor da bomba de prótons

**IC50-** 50% da concentração inibitória máxima

**IECA-** inibidor da enzima de conversão da angiotensina

**LDL-** lipoproteína de baixa densidade

**MDA-** malondialdeído

**NK-** células *natural killer*

**SAC-** S-alilcisteína

**SOD-** superóxido dismutase

**VS-** velocidade de sedimentação dos eritrócitos

**XO-** xantina oxidase



## RESUMO

*Allium sativum*, vulgarmente conhecido como alho, tem origem na Ásia Central e pertence à família *Amaryllidaceae*. O bolbo desta planta é profusamente utilizado na culinária, nomeadamente na dieta mediterrânica, sendo atualmente considerada uma planta funcional e um nutracêutico. A utilização em medicina é ancestral em variadas situações e a sua aplicação tem sido objeto de diversos estudos que têm evidenciado o seu interesse na prevenção ou tratamento de inúmeros distúrbios.

Pretende-se realizar uma revisão crítica da literatura disponível referente às aplicações médicas do *Allium sativum*. Para o efeito procedeu-se a uma pesquisa criteriosa de artigos científicos e ensaios clínicos que atentem às oportunidades terapêuticas e eventuais novas linhas de investigação.

No plano nutricional do alho destacam-se os elevados teores de zinco, selénio e proteínas. Já a alicina, aliina, sulfóxidos (ajoene), flavonoides (quercetina) e glucosinolatos presentes no óleo volátil com forte característica odorífica são os fitoconstituintes mais importantes reportados ao âmbito medicinal. De facto, inúmeros trabalhos têm evidenciado múltiplas intervenções terapêuticas e preventivas em patologias com enorme impacto na saúde populacional, nomeadamente nas dislipidemias, aterosclerose, diabetes mellitus e hipertensão arterial. Paralelamente a reconhecida atividade antimicrobiana para diferentes estirpes de bactérias (*gram* positivas e negativas), fungos, parasitas e para algumas estirpes víricas muito prevalentes tem merecido um enorme interesse em investigação, bem como a identificação da capacidade de eliminação de diferentes biofilmes relacionados com a persistência de infeções mais resistentes ao tratamento.

Da mesma forma têm sido reportados efeitos antioxidantes e oncoprotetores, particularmente em patologia digestiva que poderão sustentar cientificamente a utilização do óleo volátil em doentes de risco. Também a atividade anti-inflamatória, através da inibição TNF- $\alpha$  e indução de IL-10, representa um mecanismo muito promissor desta planta medicinal.

Se genericamente a utilização o *Allium sativum* tem um bom perfil de segurança e é bem tolerado, no plano farmacológico salientam-se, contrariamente, as potenciais interações de formulações de óleo volátil com anticoagulantes, antiagregantes, colchicina, alguns antirretrovirais entre outros, pelo que a sua utilização terapêutica ou preventiva terá de ser objeto de decisão médica, sustentada e ponderada.

Com esta revisão pretende-se elencar um conjunto de mecanismos e efeitos clínicos que possam permitir opções e oportunidades terapêuticas seguras, eficazes e com baixo impacto económico em Medicina.

**Palavras-chave:** *allium sativum*, alho, infeção, dislipidemia, hipertensão arterial.

## ABSTRACT

*Allium sativum*, commonly known as garlic, comes from Central Asia and belongs to the *Amaryllidaceae* family. The bulb of this plant is used extensively in cooking, namely in the Mediterranean diet, and is currently considered a functional plant and a nutraceutical. The use in medicine is ancestral in several situations and its application has been the subject of numerous studies that have shown its interest in the prevention or treatment of numerous disorders.

The present study is intended to carry out a critical review of the available literature regarding the medical applications of *Allium sativum*. For this purpose, a careful search of scientific articles and clinical trials was carried out, which took into account the therapeutic opportunities and possible new lines of investigation.

In the nutritional plan of garlic, the high levels of zinc, selenium and proteins stand out. Allicin, aliina, sulfoxides (ajoene), flavonoids (quercetin) and glucosinolates present in its volatile oil with a strong odor characteristic are the most important phytochemicals reported in the medical field. Numerous studies have shown multiple therapeutic and preventive interventions in pathologies with a huge impact on population health, namely in dyslipidemia, atherosclerosis, diabetes mellitus and arterial hypertension. At the same time, the recognized antimicrobial activity for different strains of bacteria (*gram*-positive and negative), fungi, parasites and some very prevalent viral strains has merited enormous interest in research, as well as the identification of the ability to eliminate different biofilms related to persistence of infections more resistant to treatment.

Likewise, antioxidant and oncoprotective effects have been reported, particularly in digestive disorders that may scientifically support the use of volatile oil in risk patients. Also, the anti-inflammatory activity, through TNF- $\alpha$  inhibition and IL-10 induction, represents a very promising mechanism of this medicinal plant.

*Allium sativum* has a good safety profile and is well-tolerated, however there are potential interactions of volatile oil formulations with anticoagulants, platelet antiaggregants, colchicine, some antiretrovirals, among others, so its therapeutic or preventive use will have to be the subject of a medical decision, sustained and considered.

This review intends to list a set of mechanisms and clinical effects that may allow safe and effective therapeutic options and opportunities with a low economic impact in Medicine.

**Keywords:** *allium sativum*, garlic, infection, dyslipidemia, arterial hypertension



## INTRODUÇÃO

*Allium sativum*, vulgarmente conhecido como alho, é uma planta herbácea perene cujo bolbo é comestível. Este é amplamente utilizado na culinária, constituindo um condimento e/ou aromatizante, e é também utilizado pelas suas aplicações medicinais. É constituído por bolbos secundários popularmente conhecidos como “dentes de alho”.<sup>1</sup>



**Figura 1.** *Allium Sativum*

Imagem obtida do website de acesso livre sem requerer copyright, acedida a 27/03/21. (<https://pixabay.com>)

Esta planta pertence à família botânica *Amaryllidaceae* que contém mais de 700 espécies, entre outros a cebola, o alho-francês, e a cebolinha. O seu cultivo teve origem na Ásia Central, com posterior distribuição pela região mediterrânica, sendo atualmente cultivado por todo o mundo.<sup>2</sup> O primeiro registro do uso do *Allium sativum* na prevenção e tratamento de doenças foi no Antigo Egito. Na idade média, o alho também era muito valorizado devido às suas propriedades antimicrobianas.<sup>3</sup> Durante os primeiros Jogos Olímpicos na Grécia, o alho era consumido como estimulante e, na época romana, os soldados mastigavam alho antes da batalha com intuito energizante.<sup>4</sup>

Tradicionalmente, está reportado que o alho e os seus compostos têm várias atividades biológicas, incluindo atividades anticarcinogénicas, antioxidantes, antidiabéticas, renoprotetoras, antiateroscleróticas, antibacteriana, antifúngica e anti-hipertensiva. Além disso, o alho tem sido utilizado na medicina tradicional para tratar indigestão, infeções do trato respiratório e urinário e distúrbios cardíacos. Foram também descritas propriedades antipiréticas, sedativas, diuréticas e afrodisíacas.<sup>5</sup>

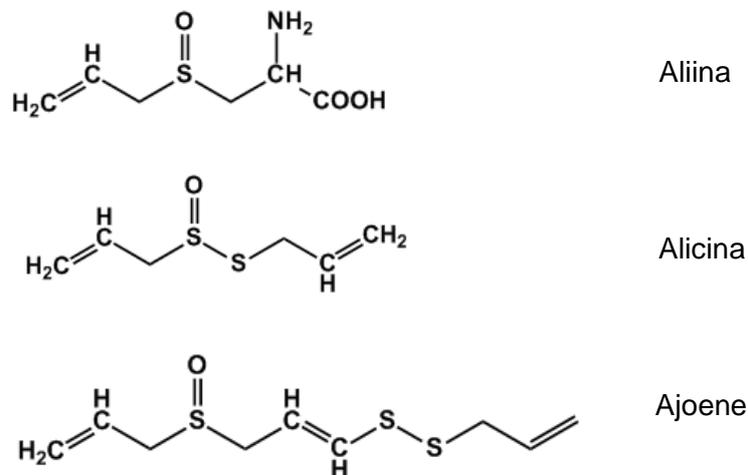
O óleo essencial representa até 0,36% do teor total do bolbo do alho e contém uma grande variedade de fitoquímicos tais como a alicina, a responsável pelo seu odor característico, o dialil sulfido, dialil dissulfido e dialil trissulfido, que são responsáveis por

uma grande parte das propriedades farmacológicas do alho. <sup>1</sup> O seu principal composto, a alicina, é responsável pela maioria das suas propriedades farmacológicas, antioxidantes e antimicrobianas, contra bactérias, fungos e vírus. <sup>3</sup>

É também constituído por compostos sulfurados como as aliinas (sulfóxidos de alquicisteína). Após o corte dos bolbos frescos há rotura do parênquima e as aliinas são convertidas em alicina através de uma reação enzimática desencadeada pela aliinase, que é inativada pelo calor. <sup>1</sup>

*Allium sativum* possui também quantidades significativas de ajoenes (compostos organosulfurados que contêm grupos funcionais sulfóxido e dissulfido) que advêm da fermentação dos bolbos secos em óleos. <sup>1</sup>

O alho possui vários nutrientes, destacando-se o selénio e o zinco, assim como vitaminas, proteínas (cerca de 16,8%) e frutanos (polissacarídeos). <sup>1</sup>



**Figura 2.** Estrutura química da aliina, alicina e ajoene

Imagens obtidas a partir de um website de livre acesso sem requerer copyright, acedidas a 27/03/2021. (<https://pharmaxchange.info>)

Atualmente existem diferentes formulações dietéticas de alho em pó (comprimidos), de óleo de alho (cápsulas) e extratos de alho seco envelhecidos (comprimidos, cápsulas e líquidos), sendo progressivamente disponibilizadas num mercado globalmente crescente de compostos bioativos de alho. <sup>6</sup>

Em termos terapêuticos, a última monografia de 2017 elaborada pela *European Medicines Agency* (EMA), refere que o alho é indicado para o alívio de sintomas do resfriado comum e como adjuvante na prevenção da aterosclerose. <sup>7</sup>

A *German Commission E Monographs (phytotherapy)* aprova o uso do alho na prevenção da aterosclerose e no tratamento de suporte da dislipidemia, associado a medidas dietéticas. De acordo com esta comissão, o alho tem atividade antibacteriana, antimicótica e hipolipemiante e demonstra também efeitos na inibição da agregação plaquetária, prolongamento do sangramento e do tempo de coagulação e aumento da atividade fibrinolítica.

O crescente número de resistência aos antibióticos tem despertado um maior interesse nas plantas medicinais, com particular destaque para o *Allium Sativum*, como alternativas farmacológicas tanto no tratamento como na prevenção de doenças.<sup>3</sup>

Atualmente, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em Portugal. Um dos nutracêuticos que pode ser utilizado como tratamento complementar é o alho, uma vez que apresenta diversos benefícios cardiovasculares e metabólicos, com efeito farmacológico nos mecanismos patogénicos da aterosclerose, dislipidemia, hipertensão arterial e gluco-regulação.

A infeção por *Helicobacter pylori* é uma patologia que afeta mais de 50% da população mundial. A evidencia científica sugere que o alho tem atividade antimicrobiana muito específica possibilitando a erradicação na mucosa dos hospedeiros ou impedindo a colonização e stress oxidativo subsequente.

Outros efeitos farmacológicos, com particular interesse e aplicabilidade clínica a definir em ensaios bem desenhados, resultam da atividade antimicrobiana contra bactérias, fungos, parasitas e vírus, bem como atividade imunoinflamatória e antioxidante.

Foram também descritos os seus efeitos oncoprotetores para diferentes linhagens tumorais, nomeadamente da mama, do colón, do estômago, da próstata, do fígado e da pele, quer por inibir o crescimento das células tumorais quer por interferir em fatores de transcrição implicados na oncogénese.

Genericamente, o *Allium sativum* tem um bom perfil de segurança e é bem tolerado, podendo ocorrer sintomas leves de irritação gastrointestinal e, mais raramente, reações alérgicas. Estão descritas potenciais interações com anticoagulantes, antiagregantes, alguns antirretrovirais, entre outros.

Atualmente verifica-se um grande aumento da procura de plantas e suplementos, levando por vezes ao seu uso indiscriminado e habitualmente sem que o médico que acompanha esses doentes tenha conhecimento que esse consumo está presente, com óbvias potenciais implicações mal depreendidas na população, porque consideram que estes produtos naturais são seguros e isentos de implicações no plano clínico e

terapêutico formal. Assim, torna-se cada vez mais relevante que os profissionais de saúde tenham conhecimentos na área das plantas medicinais, nomeadamente dos seus potenciais benefícios bem como da sua segurança e interações farmacológicas, de modo a deterem novos *skills*, naturalmente ajustados e corroborados em bases científicas.

Deste modo, este artigo de revisão tem por objetivo fazer uma análise crítica da literatura referente às potenciais aplicações terapêuticas do *Allium sativum*, em diferentes patologias, assente na análise de ensaios *in vivo* e *in vitro*, diferentes estudos clínicos, revisões sistemáticas, ensaios randomizados e controlados e meta-análises.

## MATERIAL E MÉTODOS

De modo a realizar esta revisão de literatura foi elaborada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* no website da *EMA*.

Pretende-se realizar uma revisão crítica da literatura disponível referente às aplicações médicas do *Allium Sativum*. Para o efeito procedeu-se a uma pesquisa criteriosa de artigos científicos e ensaios clínicos que atentem às oportunidades terapêuticas e eventuais novas linhas de investigação. Adicionalmente foi feita uma pesquisa isolada da farmacosssegurança, das potenciais interações medicamentosas e das formulações de alho existentes.

Foram utilizados diferentes termos MeSH de acordo com cada uma das áreas de aplicação do *Allium Sativum* estudadas, nomeadamente, a atividade cardiovascular e metabólica, gastrointestinal, antimicrobiana, oncoprotetora, imunomoduladora, anti-inflamatória e antioxidante.

Área de estudo	Termos MeSH
Ação cardiovascular e metabólica	Hypertension Atherosclerosis Dyslipidemias Cholesterol Diabetes Mellitus Blood Glucose
Ação gastrointestinal	Helicobacter pylori Peptic Ulcer
Ação antimicrobiana	Anti-Bacterial Agents Antifungal Agents Antiparasitic Agents Antiviral Agents Anti-Infective Agents
Ação oncoprotetora	Antineoplastic Agents Anticarcinogenic Agents Neoplasms
Ação imunomoduladora e anti-inflamatória	Inflammation Anti-Inflammatory Agents Immunity, Innate
Ação antioxidante	Antioxidant Effects Antioxidants

Quanto à seleção dos artigos a incluir nas referências bibliográficas foi utilizado o intervalo de anos entre 2008 e 2021, dando-se preferência aos estudos mais recentes e pertinentes. Contudo, artigos anteriores considerados relevantes foram também incluídos.

Foram analisados artigos de ensaios clínicos, meta análises, ensaios randomizados e controlados, revisões e revisões sistemática. Apenas foram incluídos artigos escritos em Português e Inglês.

A pesquisa decorreu entre setembro de 2020 e março de 2021 e foram obtidos cerca de 1153 artigos que cumpriam as condições descritas. Destes selecionaram-se apenas os artigos mais atuais e cientificamente relevantes, tendo sido excluídos dados repetidos bem como artigos de medicinas alternativas publicados em revistas do tipo: Fitoterapia, J Ethnopharmacol, J Nat Prod., Nat Prod Res, Pharmacogn Mag, Hereditas, Complement Ther Med, Journal of Phytomedicine, Avicenna Journal of Medical Biotechnology, Journal of Alternative and Complementary Medicine, BMC Complementary and Alternative Medicine. Deste modo, restaram os 84 artigos que constituem a bibliografia desta revisão.

## RESULTADOS

### I. Efeitos clínicos

#### 1. Efeito Cardiovascular e Metabólico

Vários estudos demonstram que o alho é capaz de diminuir os riscos associados às doenças cardiovasculares, reduzindo a pressão arterial e o colesterol. Ao longo dos anos, chegou-se à conclusão de que o sulfeto de hidrogénio tem propriedades cardioprotetoras e citoprotetoras, pelo que se presume que os efeitos benéficos do alho podem ser mediados por mecanismos dependentes desta molécula.<sup>8</sup>

Num ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, os participantes foram aleatoriamente divididos em dois grupos sendo que um deles recebeu 400 mg de extrato de alho e o outro recebeu placebo, ambos durante três meses. Concluíram que houve uma redução significativa da patência (rigidez) arterial, da proteína C reativa de alta sensibilidade, do colesterol LDL, dos triglicérides e do *status* antioxidante total no grupo que recebeu suplemento de extrato de alho, mas não no grupo placebo. Assim, a suplementação com extrato de alho modificou favoravelmente os biomarcadores endoteliais associados ao risco cardiovascular.<sup>9</sup>

Um grupo de investigadores elaborou um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do alho cru esmagado na síndrome metabólica. Selecionaram 40 pacientes com síndrome metabólica e submetem-nos a um tratamento com 100 mg/kg de peso corporal de alho cru esmagado duas vezes ao dia juntamente com a dieta padrão durante 4 semanas. Concluíram que o alho cru esmagado diminuiu significativamente as vertentes da síndrome metabólica, nomeadamente a circunferência da cintura, a pressão arterial sistólica e diastólica, os triglicérides e a glicose sanguínea em jejum e aumentou significativamente o HDL. Porém, não houve diferença significativa no índice de massa corporal. Deste modo, o alho cru esmagado pode ser um tratamento complementar na prevenção e tratamento da síndrome metabólica.<sup>10</sup>

#### 1.1. Tensão arterial

A hipertensão arterial é um dos principais fatores que contribuem para a elevada mortalidade associada às doenças cardiovasculares.<sup>11</sup>

Os suplementos de alho têm provado ter um efeito promissor no tratamento da hipertensão arterial não controlada, reduzindo a pressão arterial sistólica em cerca de 10 mmHg e a pressão arterial diastólica em cerca de 8 mmHg, tendo por isso um efeito semelhante à medicação padrão utilizada para a hipertensão arterial e sem

evidenciar potenciais interações prejudiciais com os restantes medicamentos anti-hipertensores.<sup>12</sup>

Os polissulfetos presentes no alho estimulam a criação de sulfeto de hidrogénio e elevam a regulação do óxido nítrico endotelial, induzindo o relaxamento do músculo liso, a vasodilatação e conseqüentemente a diminuição da pressão arterial. O extrato de alho envelhecido também é capaz de inibir a enzima de conversão da angiotensina (ECA) e de bloquear os canais de cálcio, reduzindo assim a sensibilidade às catecolaminas, aumentando a bradicinina e o óxido nítrico e melhorando a complacência arterial.<sup>12</sup>

Uma meta-análise elaborada em 2014 por Rohner *et al* incluiu 577 indivíduos hipertensos de nove ensaios clínicos randomizados e controlados com duração mínima de 4 semanas de modo a estudar o efeito do alho na pressão arterial. A maioria dos ensaios clínicos utilizou doses de alho em pó de 600 a 2400 mg por dia, a que corresponde 3,6 a 13,6 mg de alicina. Concluíram que a pressão arterial sistólica e diastólica foi reduzida de forma mais eficaz nos indivíduos tratados com preparações de alho do que em indivíduos tratados com placebo. Os efeitos colaterais das preparações de alho foram raros e sem gravidade.<sup>13</sup>

Um estudo levado a cabo por Karin *et al* teve como objetivo avaliar o efeito do alho envelhecido como tratamento adicional à medicação anti-hipertensiva em pacientes com hipertensão tratada, mas não controlada. Para esse efeito, realizaram um ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado por placebo que englobou 50 pacientes com hipertensão tratada, mas não controlada. O grupo de tratamento ativo recebeu quatro cápsulas de extrato de alho envelhecido (960 mg contendo 2,4 mg de S-alilcisteína) diariamente durante doze semanas, enquanto o grupo controlo recebeu placebos no mesmo intervalo de tempo. Concluíram que, em doentes com hipertensão não controlada (PAS  $\geq$ 140 mmHg no início do estudo), a pressão arterial sistólica foi em média  $10,2 \pm 4,3$  mmHg menor nos pacientes que tomaram alho comparativamente ao grupo controlo. Por outro lado, em doentes com PAS <140 mmHg no início do estudo, as diferenças na pressão arterial não foram significativas. Além disso, os resultados demonstraram a excelente tolerabilidade do alho.<sup>14</sup>

Ried *et al* realizou um estudo com 79 pacientes com hipertensão sistólica não controlada. Os participantes foram randomizados e alocados em um de quatro grupos, recebendo diariamente uma, duas ou quatro cápsulas de extrato de alho envelhecido (240 / 480 / 960 mg contendo 0,6 / 1,2 / 2,4 mg de S-alilcisteína) ou placebo. A pressão arterial foi avaliada ao fim de 4, 8 e 12 semanas. Concluiu-se que

a pressão arterial sistólica foi reduzida de forma significativa ( $11,8 \pm 5,4$  mmHg) no grupo que recebeu duas cápsulas de alho durante 12 semanas, comparativamente ao placebo. O grupo que recebeu quatro cápsulas de alho durante apenas 8 semanas determinou uma redução menos expressiva ( $7,4 \pm 4,1$  mmHg). No entanto, no grupo que recebeu apenas uma cápsula de alho não foram observadas alterações tensionais, sistólicas ou diastólicas.<sup>15</sup>

Um estudo conduzido no Paquistão por Ashraf *et al* em 2013, avaliou o efeito terapêutico do alho na pressão arterial de doentes com hipertensão primária. Assim, 210 pacientes com hipertensão essencial grau 1 foram alocados em sete grupos (A, B, C, D, E, F e G), cada um deles constituído por 30 doentes. Os pacientes dos grupos A, B, C, D e E receberam comprimidos de alho diariamente na dose de 300 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg e 1500 mg, respetivamente. O estudo teve a duração de 24 semanas. Por sua vez, o grupo F e G receberam, respetivamente, comprimidos de atenolol 100 mg e de placebo. Os valores da pressão arterial foram medidos e registados nas semanas 0, 12 e 24. Todos os grupos tratados com alho revelaram ter uma diminuição significativa da pressão arterial sistólica e diastólica quando comparado com o placebo e revelaram efeitos comparáveis aos do atenolol. A diminuição foi maior quanto maior a dose de alho utilizada e o tempo de tratamento.<sup>16</sup>

Recentemente foi desenvolvido um suplemento à base de alho em pó numa formulação com libertação retardada. Foi realizado um estudo duplo cego controlado por placebo para avaliação do efeito hipotensor desta formulação comparativamente a comprimidos convencionais de alho seco. O ensaio incluiu 84 doentes com hipertensão arterial ligeira ou moderada. Os doentes foram distribuídos por dois grupos, um deles tratado com 600 mg de alho de libertação lenta e outro com placebo, por um período de 8 semanas. Além disso, no ramo aberto, os doentes receberam 2400 mg por dia de suplementos de alho de libertação lenta ou 900 mg por dia de comprimidos de alho comuns. Concluíram que o grupo tratado com suplementos de alho de libertação lenta registou uma diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica enquanto o grupo que recebeu comprimidos de alho de libertação normal apenas registou uma diminuição da pressão arterial sistólica. Assim, os suplementos de alho em pó de libertação lenta foram considerados mais eficazes no tratamento da hipertensão arterial moderada comparativamente aos comprimidos de alho convencionais, uma vez que a sua ação prolongada permite uma melhor biodisponibilidade dos constituintes vasoativos do alho seco.<sup>17</sup>

## 1.2. Perfil lipídico

Sabe-se que o aumento dos lípidos séricos está associado a um risco aumentado de doença cardiovascular, como aterosclerose e eventos coronários. As estatinas utilizadas como medicação anti-hiperlipidêmica são eficazes, mas comportam uma série de efeitos secundários o que faz com que o efeito do alho no perfil lipídico seja alvo de cada vez mais ensaios clínicos.<sup>18</sup>

Uma meta-análise avaliou o efeito hipolipemiante do alho e concluiu que os valores de colesterol total, LDL e HDL após a ingestão do alho no grupo experimental comparativamente ao grupo controle teve uma diferença estatisticamente significativa. No entanto, não se verificou modificação no perfil dos triglicérides.<sup>19</sup>

Um estudo aberto, prospectivo e comparativo foi realizado em 60 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Os participantes foram divididos em dois grupos. O grupo 1 foi tratado com 500 mg de metformina duas vezes ao dia ou três vezes ao dia, após as refeições, enquanto o grupo 2 recebeu 500 mg de metformina duas ou três vezes ao dia, juntamente com um comprimido de alho em pó de 250 mg duas vezes ao dia. O estudo teve a duração de 12 semanas. Concluiu-se que tanto o grupo tratado apenas com metformina como o grupo tratado com associação de alho e metformina tiveram uma redução significativa da glicemia em jejum e pós-prandial, sendo que houve uma maior redução percentual da glicemia no grupo que recebeu metformina juntamente com alho. No entanto, a diminuição dos níveis de HbA1c não foi estatisticamente significativa. Adicionalmente, verificou-se também uma diminuição mais pronunciada dos níveis de colesterol total, triglicérides e LDL no grupo tratado com associação de alho e metformina. Da mesma forma, os níveis de proteína C reativa e de adenosina desaminase sérica também sofreram uma redução mais significativa no grupo 2 comparativamente ao grupo 1. Deste modo, o alho provou ter propriedades anti-hiperglicêmicas e hipolipemiantes. Da análise deste estudo, considera-se que a duração do estudo (apenas 12 semanas) poderá justificar os resultados na concentração da HbA1c.<sup>20</sup>

Num estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo foram avaliados os efeitos do alho preto envelhecido no perfil lipídico de pacientes com hipercolesterolemia ligeira. Assim, um grupo de 28 participantes recebeu alho preto envelhecido duas vezes ao dia (6g no total) enquanto em 27 doentes foi administrado placebo. O estudo teve a duração de 12 semanas. No grupo tratado com alho verificou-se aumento dos níveis de colesterol HDL quando comparado com o

placebo. Houve também diminuição significativa nos níveis de apolipoproteína B (apoB) e aumento significativo na proporção de LDL-C/apoB no grupo que ingeriu alho. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de triglicerídeos, colesterol total nem ácidos gordos livres em nenhum dos grupos. Não foram descritos quaisquer efeitos secundários tendo-se assim concluído que a suplementação com alho preto envelhecido, reduziu os marcadores de aterosclerose e que pode ter efeito cardioprotetor além da medicação padrão utilizada nos pacientes com hipercolesterolemia ligeira.<sup>21</sup>

Num outro estudo determinou-se que uma dose diária de um comprimido contendo 1600 mg de alho em pó administrado durante 12 semanas diminuiu significativamente os níveis de colesterol total, de triglicerídeos, HDL e de LDL bem como os níveis de transaminases hepáticas (AST e ALT) e gama glutamil transferase (GGT) em doentes com esteatose hepática não alcoólica, quando comparado com um grupo placebo. Paralelamente, observou-se redução significativa da esteatose hepática.<sup>22</sup>

Num ensaio de Sobenin e colegas, foi testado o efeito do alho em pó de libertação lenta (600 mg diários), em 42 doentes com hipercolesterolemia ligeira durante 12 semanas. Os participantes do estudo não receberam medicação para a hipercolesterolemia nos 3 meses prévios ao estudo. No final do estudo a concentração sérica do colesterol dos pacientes tratados com alho era 11,5% mais baixo do que o do grupo placebo. Por sua vez, o LDL era 13,8% mais baixo no grupo do alho e o colesterol HDL teve um aumento de 11,5%. Houve também diminuição dos valores dos triglicerídeos, mas sem significância estatística.<sup>23</sup>

Um total de oitenta doentes com hiperlipidemia, colesterol total > 200mg/dl e triglicerídeos séricos > 150mg/dl foi submetido a uma investigação, onde se dividiram em quatro subgrupos, cada um deles constituído por 20 doentes. Foi atribuído aleatoriamente a cada grupo um suplemento de alho em pó (AP), pó de semente de coentro ou mistura de ambos, numa dose de 2g por dia, ao longo de 60 dias. O quarto grupo recebeu tratamento com placebo no mesmo intervalo de tempo. De acordo com os resultados, todos os suplementos influenciaram significativamente o índice de massa corporal, HDL, colesterol total, triglicerídeos, LDL e a pressão arterial sistólica dos participantes. Entre os suplementos, o alho em pó foi o que teve maior influência no índice de massa corporal, colesterol total, LDL e HDL.<sup>24</sup>

### 1.3. Gluorregulação

Num trabalho de revisão relativo aos efeitos clínicos do alho destaca-se a melhoria da sensibilidade à insulina em doentes com diabetes mellitus tipo 2, bem como o aumento da secreção de insulina pelo pâncreas.<sup>25</sup>

Vários estudos indicam efeito benéfico do alho no tratamento de doentes com diabetes mellitus e distúrbios metabólicos associados, no entanto são necessários mais ensaios clínicos que investiguem os mecanismos precisos de intervenção farmacológica do alho no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, uma vez que alguns dos resultados existentes são contraditórios.<sup>25,26</sup>

Um estudo randomizado e controlado investigou a administração de 800 mg de alho em pó durante 4 semanas e concluiu que houve uma diminuição da glicose sérica em jejum.<sup>25</sup>

Uma meta-análise elaborada em 2015, incluiu 513 doentes de sete ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo avaliando o efeito do alho na redução dos níveis de glicose. Os estudos tiveram a duração mínima de 4 semanas e as doses de alho utilizadas no grupo de tratamento variaram entre 600 a 1500 mg por dia. Concluíram que a administração de alho provocou uma redução significativa nas concentrações da glicose sérica em jejum. Esta revisão sustenta a necessidade de estudos adicionais para parametrizar a sua eficácia na HbA1c e na glicose pós-prandial.<sup>27</sup>

Rizwan *et al*, avaliou os efeitos hipoglicémicos do alho em doentes com diabetes mellitus tipo 2 com glicémia em jejum superior a 126 mg. Os 60 participantes foram aleatoriamente divididos em dois grupos. O grupo 1 composto por 30 participantes recebeu um suplemento de 300 mg de alho três vezes ao dia juntamente com metformina 500 mg duas vezes ao dia enquanto o grupo 2 recebeu placebo mais metformina 500 mg duas vezes ao dia. O estudo durou 24 semanas e na 24<sup>a</sup> semana, o grupo 1 teve uma diminuição significativa da glicemia em jejum e uma redução considerável no colesterol total médio, LDL e triglicédeos, enquanto o HDL aumentou significativamente quando comparado com o grupo 2, concluindo-se que a junção do alho aos antidiabéticos padrão utilizados na diabetes mellitus mostrou melhorar o controlo glicémico e ter atividade anti-hiperlipidémica.<sup>28</sup> Um estudo semelhante realizado 2 anos mais tarde por Kumar e colegas, dividiu também 60 participantes em dois grupos. O grupo 1 recebeu 500 mg de metformina duas ou três vezes ao dia e o grupo 2 recebeu 500 mg de metformina duas ou três vezes ao dia juntamente com um suplemento de 250 mg de alho duas vezes ao dia, ambos

durante 12 semanas. Concluíram que tanto o grupo tratado apenas com metformina como o grupo tratado com associação de alho e metformina tiveram uma redução significativa da glicemia em jejum e pós-prandial, sendo que houve uma maior redução percentual da glicemia no grupo que recebeu metformina juntamente com alho. No entanto, a diminuição dos níveis de HbA1c não foi estatisticamente significativa.<sup>20</sup>

Sobenin *et al*, realizou outro estudo para avaliar o efeito antidiabético do alho em pó com a duração de quatro semanas que contou com a participação de 60 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, sendo que metade destes receberam 150 mg de alho em pó juntamente com uma sulfonilureia e os restantes receberam placebo e sulfonilureia. A glicemia em jejum foi avaliada todos os dias enquanto os níveis de frutossamina, colesterol e triglicérides foram avaliados no início do estudo e após a primeira, segunda, terceira e quarta semana. O tratamento com alho e sulfonilureia em pó demonstrou conferir um melhor controlo metabólico com redução dos níveis de glicose plasmática em jejum, frutossamina e triglicérides séricos.<sup>29</sup>

#### **1.4. Aterosclerose**

Um estudo duplo-cego controlado por placebo investigou se o extrato de alho envelhecido era capaz de reduzir o volume da placa aterosclerótica coronária em pacientes com síndrome metabólica, através da medição por angiotomografia computadorizada cardíaca. Dos 55 pacientes estudados com síndrome metabólica e risco de doença arterial coronária entre 6 a 20% na escala de risco de Framingham, 27 doentes receberam um tratamento com 2400 mg de extrato de alho envelhecido enquanto 28 pacientes receberam placebo, durante 52 semanas. Foi avaliado o volume da placa coronária, incluindo o volume total da placa, a densidade cálcica, o volume da placa não calcificada e o volume da placa coronária de baixa atenuação no início e no fim do estudo por avaliação por angioTAC cardíaca. O volume da placa coronária de baixa atenuação foi significativamente reduzido no grupo tratado com alho, comparativamente ao placebo. Porém, não foram observadas diferenças significativas no volume total da placa, na densidade cálcica ou no volume da placa não calcificada.<sup>30</sup>

Um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo avaliou o efeito de comprimidos de alho em pó em conjunto com o tratamento farmacológico convencional (nomeadamente IECA/ARA) relativamente à espessura da camada íntima e média da carótida (ECIMC) e às lipoproteínas e lípidos plasmáticos em

doentes com doença arterial coronária. Dos 56 participantes, 27 receberam comprimidos de alho em pó duas vezes ao dia, enquanto 29 receberam placebo, por três meses. Foi avaliada a taxa de progressão da aterosclerose (pelo aumento da ECIMC) por ultrassonografia modo B. O estudo sugeriu que o alho é superior ao placebo na prevenção da progressão da espessura da camada íntima e média da carótida, em doentes com doença arterial coronária. A dose diária de 800 mg de alho seco em conjunto com o tratamento convencional mostrou reduzir significativamente a ECIMC ao longo dos 3 meses de estudo. Não obstante, os lípidos e lipoproteínas plasmáticas não diferiram nos dois grupos.<sup>31</sup>

## 2. Efeito Gastrointestinal

A infecção e colonização gástrica pela bactéria Gram negativa *Helicobacter Pylori* (HP) é cada vez mais comum, afetando cerca de 50% da população mundial.<sup>32</sup> Pode causar gastrite aguda e crônica, úlcera péptica, linfoma MALT (linfoma de tecido linfoide associado à mucosa gástrica) e adenocarcinoma gástrico.<sup>33</sup>

Atualmente o seu tratamento consiste na combinação de um IBP (inibidor da bomba de prótons) juntamente com dois antibióticos, amoxicilina e claritromicina, na tentativa de erradicar a HP.<sup>34</sup>

No entanto, este protocolo terapêutico tem vários problemas inerentes, nomeadamente o aumento da resistência aos antibióticos, os seus efeitos adversos (nomeadamente náuseas, vômitos, dores abdominais, diarreia, cefaleias e tonturas) e o risco de reinfeção.<sup>35</sup>

Vários estudos mostraram que os compostos de enxofre do alho são capazes de inibir a colonização por *H. pylori*, diminuir a inflamação da mucosa gástrica e o stress oxidativo determinado pela infeção por HP.<sup>33</sup>

Entre as várias preparações de alho existentes (água, acetona, etanol e hexano), os extratos de etanol e acetona apresentaram a maior atividade bacteriostática contra a HP. Os extratos de óleo de alho também demonstraram atividade anti *Helicobacter pylori*. A atividade antimicrobiana do sulfido dialil mostrou ser tanto maior quanto mais elevado o número de átomos de enxofre. A alicina mostrou também inibição do crescimento *in vitro* de HP.<sup>33</sup>

O estudo recente de Han *et al*, demonstrou que a S-aliilcisteína (SAC), um composto de alho solúvel em água (conhecido pela sua atividade antioxidante), teve efeitos

anti-inflamatórios com efeito protetor da mucosa. Deste modo, neste estudo, o SAC preveniu de forma significativa a gastrite induzida pela *Helicobacter pylori in vivo*, inibindo significativamente a sinalização pró-inflamatória, incluindo a ciclooxigenase-2 (COX-2), TNF- $\alpha$ , interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e interleucina-6 (IL-6). Houve também diminuição da infiltração de macrófagos, bem como da proliferação celular gástrica. Adicionalmente, o SAC suprimiu o crescimento *in vivo* de *Helicobacter Pylori*. Deste modo, os resultados obtidos sugerem que os compostos do alho protegem contra o dano na mucosa gástrica e o cancro gástrico induzidos por esta bactéria.<sup>33</sup>

Em 2019, Si *et al*, procedeu à análise de oito ensaios clínicos randomizados relativos a um total de 867 participantes (435 do grupo alicina e 432 do grupo controlo). Deste modo, compararam os resultados obtidos no grupo que recebeu tratamento com alicina e IBP versus o grupo controlo que foi tratado apenas com IBP. Compararam também o grupo que recebeu tratamento com alicina, IBP, bismuto, tinidazol e claritromicina versus o grupo controlo que recebeu IBP, bismuto, tinidazol e claritromicina. A taxa de erradicação do HP no grupo de alicina (93,33%) foi significativamente superior à do grupo de controlo (83,56%). A taxa de cura de úlceras ao fim de sete dias de tratamento no grupo de alicina (86,17%) foi significativamente superior à do grupo de controlo (75,87%). A taxa de remissão total das úlceras pépticas em todos os grupos de alicina foi de 95,99%, sendo significativamente maior do que a dos grupos de controlo (89,25%). Não foram observadas diferenças significativas nos efeitos colaterais. Estes ensaios clínicos sustentam que a alicina tem efeito na erradicação da HP, na remissão completa de úlceras pépticas e no controlo sintomatológico.<sup>32</sup>

Um ensaio clínico realizado na China submeteu 8365 indivíduos a um teste respiratório com ureia para diagnosticar infeção por HP. 53,1% dos participantes tinham infeção por HP. Concluiu-se que aqueles que comeram alho cru tiveram um nível estatisticamente significativo menor de infeção por *H. pylori* comparativamente aqueles que não incluíram alho na sua dieta. Assim, nesta região esta prática dietética parece reduzir a infeção.<sup>36</sup>

Num estudo em modelo experimental, esquilos da Mongólia infetados com HP receberam um extrato aquoso de etanol de alho em 1-4% das dosagens da sua dieta. O extrato de alho diminuiu significativamente as manchas hemorrágicas no estômago dos animais bem como os scores de gastrite, podendo ser útil para a prevenção da gastrite induzida por HP.<sup>37</sup>

### 3. Efeito Antimicrobiano

A ação antimicrobiana das plantas medicinais tem sido cada vez mais estudada no que diz respeito ao tratamento de infecções, uma vez que a resistência aos antimicrobianos tem vindo a aumentar consideravelmente.<sup>38</sup> Da mesma forma, tem sido reconhecida uma capacidade intrínseca na remoção de biofilmes que representam na atualidade um problema seríssimo em Medicina.<sup>1</sup>

#### 3.1. Atividade Antibacteriana

O alho possui uma ampla atividade antibacteriana contra *Escherichia*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Clostridium*, *Mycobacterium* e *Helicobacter* através da inibição da biossíntese de DNA, RNA e de proteínas bacterianas. Os extratos de alho mostraram atividade inibitória contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* na concentração de 100 mg / mL.<sup>39</sup> A alicina mostrou também ser eficaz contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).<sup>5</sup>

A alicina presente no alho tem demonstrado possuir efeitos inibitórios do crescimento de bactérias orais como *Porphyromonas gingivalis* e *streptococcus mutans*.<sup>40</sup>

A alicina demonstrou também ser capaz de exercer atividades antibacterianas para *Burkholderia cepacia*, que é um grupo constituído por nove espécies de bactérias patogénicas oportunistas na fibrose quística. Verificou-se que a alicina modificou consideravelmente o resíduo de cisteína catalítica da peroxirredoxina tioldependente de *B. cepacia*, resultando na inibição do crescimento bacteriano e conseqüentemente na morte celular.<sup>40</sup>

Foi avaliada a atividade antibacteriana do extrato aquoso dos bolbilhos de alho fresco contra as espécies bacterianas *Listeria monocytogenes* e *Escherichia coli*. Para o efeito foram utilizadas diferentes concentrações de extrato aquoso (25, 50, 75, 100 e 200 µL/ mL). Concluiu-se que o alho revelou ter efeito bactericida contra ambas as bactérias. Este efeito foi tanto maior quanto maior a concentração de extrato aquoso utilizada e a duração do tratamento.<sup>2</sup>

Foi relatado que, em estudos *in vivo* e *in vitro*, a alicina foi capaz de inibir o crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* tanto sensível como resistente a medicamentos, sem apresentar quaisquer efeitos adversos. A alicina não só inibiu o *M. tuberculosis*, como também estimulou o sistema imunitário do hospedeiro.<sup>40</sup>

Num outro estudo, determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM) do extrato de alho frente à *Mycobacterium tuberculosis* suscetível à Isoniazida e à

*Mycobacterium tuberculosis* resistente. A CIM para a bactéria suscetível variou entre 80 e 160 µg/ mL e entre 100 e 200 µg/ mL para a resistente. <sup>2</sup>

Para além da atividade antibacteriana descrita, foi também relatado que o alho previne as toxinas produzidas pela infeção bacteriana. <sup>5</sup>

Um artigo de revisão avaliou a capacidade dos fitoconstituintes do alho na destruição *in vitro* de biofilmes induzidos por agentes microbianos e concluiu que a alicina previne o desenvolvimento do biofilme através do aumento da densidade bacteriana, bem como da restrição do espaço intersticial do biofilme e do aporte de oxigénio e nutrientes. Os extratos etanólicos e metanólicos do alho demonstraram impedir a formação de biofilmes de *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, apesar de não permitirem a erradicação completa destas bactérias. <sup>1,41</sup>

Num outro estudo realizado foi aplicada uma pomada de *Allium sativum* em modelos *in vitro* compostos por biofilmes de bactérias que foram previamente isolados de ferimentos resultantes de queimaduras. A pomada utilizada preveniu a formação de biofilmes por *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *K. pneumoniae*, sendo que impediu quase totalmente a colonização de *S. aureus*. Revelou também ter efeito mesmo nos biofilmes que já estavam estabelecidos ou parcialmente formados. Além disso, a pomada teve a vantagem de conferir um efeito duradouro pois inibiu o crescimento de biofilmes de *S. aureus* durante 9 dias necessitando apenas uma única aplicação ou aplicações tópicas a cada 3 dias. Concluiu-se assim que a pomada de *Allium Sativum*, através do seu efeito antibiofilme, pode ser uma mais valia na prevenção de infeções resultantes de lesões cutâneas. <sup>1,42</sup>

### **3.2. Atividade Antifúngica**

O alho possui atividade antifúngica contra vários fungos patogénicos humanos nomeadamente *Trichophyton verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Botrytis cinerea*, *Candida*, *Epidermophyton floccosum*, *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *Rhizopus stolonifera*, *Microsporum gypseum*, *M. audouinii*, *Alternaria alternate*, *Neofabraea alba*, e *Penicillium expansum*. O alho exerce atividade antifúngica afetando a parede celular dos fungos e causando alterações irreversíveis na estrutura das células fúngicas, o que por consequência levou à perda da integridade estrutural e afetou a capacidade de germinação dos fungos. Estas alterações citoplasmáticas danificam o núcleo e os organelos celulares levando assim à morte celular. <sup>5</sup>

Num estudo de 2014, conduzido por Fonseca *et al*, investigou-se a atividade antifúngica do alho cru e do seu extrato aquoso contra a *Candida albicans*. A avaliação antimicrobiana do alho in natura e dos extratos aquosos a 30% e 170% foi avaliada utilizando os métodos de difusão em ágar pela técnica do disco e do poço. O estudo demonstrou que o alho *in natura* inibiu o crescimento de *Ca*, apresentando um halo de inibição de  $55,3 \pm 2,6$  milímetros (mm), enquanto o halo de inibição determinado pelo miconazol (50 µg) foi de  $24 \pm 0,5$  milímetros. Não se verificou haver atividade antifúngica do extrato aquoso de alho a 30%. No entanto, usando extrato aquoso de alho a 170% obtiveram um halo de inibição frente a *Ca* de  $11,3 \pm 0,7$  mm na técnica do disco e de  $14,5 \pm 0,9$  mm na técnica do poço.<sup>38</sup>

Num outro estudo publicado em 2015, Ebrahimy *et al* comparou o efeito terapêutico de comprimidos de alho em pó e do fluconazol. Para esse efeito, dividiram aleatoriamente 110 mulheres com vaginite por *Candida* em dois grupos, cada um constituído por 55 mulheres. Um grupo recebeu 1500 mg de comprimidos de alho diários enquanto o outro recebeu fluconazol 150 mg diariamente, durante sete dias. Voltaram a examinar as pacientes quatro a sete dias após o término do tratamento com o objetivo de determinar a resposta ao tratamento e a existência de possíveis efeitos colaterais. Concluíram que os sintomas gerais da doença (eritema da vulva e vagina, leucorreia cottage cheese, lesões pustulopapulares e colo do útero anormal com eritema e sinais de inflamação) melhoraram em cerca de 60% no grupo tratado com alho e 71,2% no grupo do fluconazol. As duas principais queixas (prurido e irritação que causam sensação de ardor na vulva e/ou vagina) melhoraram em 60% do grupo do alho e 73,1% no grupo do fluconazol, concluindo que ambos os tratamentos tiveram resultados semelhantes. Após o tratamento, o número de culturas positivas para *Candida* foi significativamente menor do que antes do tratamento, o que demonstra que tanto os comprimidos de alho como o fluconazol foram eficazes. Dada a semelhança apresentada entre os comprimidos de alho em pó e o fluconazol e o facto de haver menos complicações associadas ao alho, concluíram que os comprimidos de alho podem ser uma alternativa aos antifúngicos no tratamento da vaginite por *Candida*, particularmente em formas crónicas recorrentes com manifestos fenómenos de resistência.<sup>43</sup>

Foi avaliada a atividade antifúngica do extrato aquoso do alho contra a *Malassezia furfur*, *Candida albicans* e *Candida sp.* através do método de diluição em ágar. Utilizou-se uma concentração de extrato aquoso na faixa de 0,0019-128 µg/ µL. Os valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) obtidos mostraram que todos os fungos testados são suscetíveis ao alho.<sup>2</sup>

A estomatite é a causa mais comum de candidíase oral crónica. Bakhshi *et al*, compararam o efeito do alho com o da nistatina no tratamento da estomatite dentária. No ensaio clínico randomizado, foram alocados os 40 participantes com estomatite em dois grupos. Um dos grupos foi tratado com extrato de alho durante 4 semanas e o outro grupo fez tratamento com nistatina durante o mesmo intervalo de tempo. Foi medido o comprimento e a largura do eritema sendo que ambos os tratamentos levaram a uma recuperação significativa ( $p < 0,0001$ ). Além disso, os participantes afirmaram ter menos efeitos secundários e um maior grau de satisfação com a utilização do extrato de alho face à nistatina pelo que se conclui que o extrato de alho pode ser introduzido como um substituto do tratamento padrão da estomatite dentária.<sup>44</sup>

Num outro estudo, foi obtido óleo essencial dos bolbilhos do alho através da hidrodestilação durante 5 horas. O óleo essencial inibiu o crescimento de fungos dermatófitos (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton erinacei* e *Trichophyton soudanense*), com CIM de 64 µg/ mL.<sup>2</sup>

Com o objetivo de estudar o efeito do ajoene (componente do alho) na *Tinea pedis*, utilizou-se um creme com ajoene a 0,4% durante sete dias. O tratamento resultou na cura clínica e micológica completa em 27 dos 34 pacientes (79%). Todos os pacientes foram novamente avaliados quanto à recorrência da infeção noventa dias após o término do tratamento, obtendo-se culturas negativas para fungos, pelo que se concluiu que ajoene pode ser uma boa escolha no tratamento da *Tinea pedis* devido à sua eficácia e baixo custo.<sup>45</sup>

### 3.3. Atividade Antiparasitária

O *Allium sativum* possui atividade antiparasitária contra vários tipos de parasitas.

Um artigo de revisão publicado em 2020 afirma que o extrato de alho inibe o crescimento de *Blastocystis spp. in vivo*. Esta atividade foi atribuída ao facto de os extratos de alho possuírem vários fitoquímicos, como por exemplo os tiossulfatos, que possuem atividade antimicrobiana relacionada com a inibição das enzimas tiol existentes em vários microorganismos. Além disso, a alicina também atua impedindo a síntese do RNA, do DNA e de proteínas deste parasita.<sup>5</sup> Um estudo realizado *in vitro* concluiu que a alicina evitou o desenvolvimento da malária através da inibição do crescimento dos esporozoítos do *Plasmodium* na sua fase pré-eritrocitária. Além do mais, um estudo realizado num modelo de malária em roedores demonstrou que

a alicina pode aumentar o número de macrófagos, citocinas e células TCD4+, aumentando assim a imunidade inata e adaptativa do hospedeiro.<sup>40</sup>

Tanto a alicina como o dialil trissulfeto (DATS), dois componentes do alho, demonstraram possuir efeitos antiparasitários *in vitro* contra *Entamoeba histolytica*, *Plasmodium falciparum*, *Babesia*, *Theileria*, *Trypanosoma brucei* e *Giardia lamblia*. Um outro composto denominado ajoene inibe a glutatona redutase humana e a tripanotiona redutase do *Trypanosoma cruzi in vitro*. O óleo de alho também revelou ter efeitos *in vitro* contra *Cochlospermum planchonii*, *Plasmodium*, *Giardia*, *Leishmania* e *Trypanosoma*.<sup>5</sup>

Um estudo avaliou a atividade antiparasitária do extrato metanólico do alho (obtido a partir de 1 kg de bolbilhos de alho) contra a *Leishmania donovani* (amastigota e promastigota). Para calcular a concentração de extrato metanólico que provoca 50% de inibição (IC50), a *Leishmania donovani* foi colocada em incubação na presença do extrato metanólico durante 48 horas. O extrato de alho mostrou ter atividade leishmanicida, com o valor de IC50 de 89 µg/ mL frente à forma promastigota e de 67 µg/ mL frente à forma amastigota.<sup>2</sup>

### 3.4. Atividade Antivírica

Os compostos organossulfurados presentes no alho são altamente reativos ao grupo tiol presente em numerosas proteínas virais e em enzimas cruciais para a entrada dos vírus nas células hospedeiras. Deste modo, o alho e os seus compostos organossulfurados demonstraram possuir atividade antiviral contra diferentes vírus através da inibição da entrada do vírus nas células do hospedeiro (pela interação com a molécula de carga da superfície da célula viral) e da inibição da RNA polimerase do vírus, da transcriptase reversa e da síntese de DNA. O vírus da gripe contém uma proteína denominada hemaglutinina que o permite penetrar nas células do hospedeiro através da interação com os recetores de ácido siálico da membrana celular do hospedeiro. Ao que parece, os fitoconstituintes do extrato aquoso do alho inibem esta fase de penetração nas células hospedeiras através da inibição da fusão da hemaglutinina com a membrana celular hospedeira.<sup>46</sup>

Estudos demonstraram também que o alho aumenta a resposta imunológica, apresentando assim efeitos profiláticos na prevenção de infeções virais.<sup>46</sup>

O alho mostrou possuir maior atividade antiviral contra vírus com envelope, como o vírus do herpes 1 e 2, vírus influenza B, parainfluenza 3 e vírus da estomatite

vesicular, do que contra vírus sem envelope (rinovírus humano 2). Os seus efeitos antivirais devem-se principalmente à rotura do envelope viral e da membrana celular.

46

O ajoene apresenta atividade *in vitro* contra o vírus HIV pois é capaz de inibir os processos dependentes de integrina e assim impedir a penetração do vírus nas células do hospedeiro. <sup>46</sup>

Um estudo recente demonstrou que os compostos organossulfurados do alho são capazes de inibir a ACE2 (enzima da conversão da angiotensina 2). A entrada do SARS-Cov2 na célula hospedeira é feita pela ligação da proteína *spike* do vírus com o recetor da ACE2 logo, o aumento da expressão desta enzima na superfície das células dos pacientes pode aumentar a eficiência vírica e até mesmo influenciar a gravidade da doença. Além disso, o efeito imunomodulador do alho pode também ser útil na prevenção da infeção por SARS-Cov2. Assim sendo, o alho pode ser um potencial coadjuvante no atual contexto pandémico. <sup>47</sup>

Um estudo realizado com o intuito de comparar o efeito do alho e da crioterapia na erradicação completa de verrugas genitais masculinas causadas pelo vírus *HPV* demonstrou que ambos tiveram efeitos semelhantes sendo que 70% das verrugas tratadas com extrato de alho a 10% foram completamente erradicadas enquanto que a crioterapia erradicou 78% das verrugas. <sup>46</sup>

A primeira revisão sistemática sobre a eficácia do alho na prevenção ou tratamento do resfriado comum foi elaborada em 2014. Foram analisados ensaios clínicos randomizados que comparavam o efeito do alho com grupos controlos (com tratamento convencional sintomático ou sem qualquer tratamento). No entanto, dos 8 estudos identificados como potencialmente relevantes, apenas um atendeu aos critérios de inclusão. Nesse estudo um grupo de 146 participantes foram aleatoriamente distribuídos por dois grupos sendo que um deles recebeu um suplemento de alho com 180 mg de alicina e o outro recebeu um placebo, durante 12 semanas. O número de ocorrências infecciosas foi marcadamente mais reduzido no grupo em tratamento preventivo com alho, 24 episódios face aos 65 episódios no grupo controlo. Consequentemente, no grupo tratado com alho verificou-se a ocorrência de menos dias de doença comparativamente ao grupo placebo (111 versus 366). O número de dias necessários para a recuperação de um resfriado foi semelhante em ambos os grupos. No entanto, os autores concluíram que são necessários mais estudos para validar o efeito do alho no resfriado comum, uma vez que esta revisão sistemática se baseou em apenas um único estudo. <sup>48</sup>

O alho possui vários compostos capazes de influenciar a imunidade. Para estudar a sua atividade anti-inflamatória, 120 participantes saudáveis com idades entre os 21 e os 50 anos foram divididos e incluídos em dois grupos diferentes: o grupo do alho que consumiu 2,56g de extrato de alho envelhecido por dia e o grupo placebo que recebeu um placebo diariamente. A função das células NK e dos linfócitos T $\gamma/\delta$  foi avaliada por citometria de fluxo e o efeito nos sintomas de resfriado e gripe foram determinados através de registos diários feitos pelos participantes. Ao fim de 45 dias de consumo de extrato de alho envelhecido, os linfócitos T  $\gamma/\delta$  e as células NK proliferaram melhor e foram mais ativadas do que as células do grupo placebo. Após 90 dias, apesar do número de doenças não ser significativamente diferente, o grupo que consumiu alho teve uma diminuição da gravidade e do número de sintomas de resfriado e de gripe. Os resultados obtidos sugerem que a suplementação com alho pode potenciar a função das células imunológicas.<sup>49</sup>

Uma revisão recente nesta área descreve que um derivado da alicina denominado de alitridina demonstrou ser capaz de inibir o citomegalovírus humano em camundongos, através da inibição da expansão de células T reguladoras e da modulação do sistema imunitário do hospedeiro para eliminar o vírus.<sup>40</sup>

#### **4. Efeito Oncoprotetor**

O estudo do mecanismo pelo qual os compostos de enxofre do alho inibem o crescimento das células tumorais tem sido alvo de várias pesquisas nas últimas décadas. Estudos laboratoriais mostraram que estes podem não só oferecer proteção contra o cancro induzido quimicamente em modelos animais, como também inibir o crescimento de células tumorais em cultura e *in vivo* através da paragem do ciclo celular e da indução da apoptose. A supressão da angiogénese e de metástases também foi relatada.<sup>50</sup>

O alho e os seus compostos de enxofre modificam o comportamento biológico de tumores, particularmente no microambiente tumoral ou mesmo das próprias células pré-cancerosas, contribuindo para um efeito oncoprotetor. Um dos efeitos sugeridos resulta da inibição da nitrosoprolina que é um indicador da síntese de nitrosaminas potencialmente cancerígenas. Os compostos de enxofre também são eficazes na inibição da alquilação do DNA, uma etapa inicial na carcinogénese da nitrosamina. Outros constituintes do alho, incluindo DADS, DATS e ajoene, têm a capacidade de suprimir a proliferação de uma ampla variedade de células tumorais, retardando a progressão do ciclo celular e / ou induzindo a apoptose.<sup>4</sup>

Alguns trabalhos sugerem que a ingestão de grandes quantidades de alho está associada a redução da incidência de cancro do esófago, da cavidade oral, da faringe, da laringe, do ovário, das células renais e do endométrio, quando comparados com a ingestão de baixas quantidades de alho.<sup>4</sup>

Uma revisão recente afirma que os resultados obtidos num ensaio clínico em 51 pacientes com cancro do colon diagnosticado através de colonoscopia, sugerem que o extrato de alho inibe o tamanho e o número de células cancerosas. Sugere que os efeitos anticancerígenos do extrato de alho se devem ao aumento da enzima desintoxicante adenilil ciclase solúvel e ao aumento da atividade da glutatona S-transferase (GST). Os resultados sugerem que o extrato de alho estimula as células do baço de camundongos levando à secreção de citocinas como a interleucina-2 (IL2), o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e o interferon- $\gamma$ , e aumenta a atividade das células *natural killer* (NK).<sup>51</sup>

Uma meta-análise de artigos epidemiológicos que tinham por objetivo estimar a associação do consumo de alho com o risco de cancro colorretal (CCR) refere que, baseado na evidência existente, o consumo de alho pode reduzir o risco de CCR.<sup>52</sup>

O consumo de 20 g/kg de alho em pó diminuiu a incidência de cancro da mama induzido por 7,12-dimethylbenz[ $\alpha$ ]anthracene (DMBA) em ratos, diminuiu o número de tumores por rato e aumentou a latência. Um estudo semelhante determinou que o alho em pó teve o mesmo efeito quer fosse consumido durante toda a experiência ou apenas durante a fase de iniciação. O consumo de alho em pó na fase de iniciação da experiência também se mostrou capaz de suprimir a carcinogénese mamária induzida por N-metil-Nnitrosourea (MNU). O alho possui uma mistura de compostos organossulfurados solúveis em óleo e água, e certos compostos organossulfurados específicos suprimem eficazmente a carcinogénese mamária experimental.<sup>53</sup>

O dialil dissulfeto (DADS), um dos principais compostos organossulfurados do óleo de alho, pode induzir a apoptose em células de cancro da mama MCF-7. O efeito pró-apoptótico pode ser devido à inibição da desacetilação de histonas e de ERK e à ativação das vias SAPK/ JNK e p38. A alicina, por sua vez, inibiu as metástases de células MCF-7 induzidas por TNF- $\alpha$ , através da inibição das vias de sinalização ERK1 / 2 e NF $\kappa$ -B e aumento da interação entre ER $\alpha$  e p65.<sup>54</sup>

O consumo de alho pode estar também associado a uma diminuição do risco de desenvolvimento de cancro da próstata. Um estudo de caso-controlo de base populacional demonstrou que os homens que consomem diariamente um mínimo de 10 g por dia de alho têm menor risco de desenvolver cancro da próstata comparativamente aos homens que consomem menos de 2,2 g de alho por dia. Tanto experiências *in vitro* como *in vivo*

revelaram que o alho contém um composto específico anti invasivo denominado dialil trissulfeto (DATS) que é capaz de suprimir o crescimento do tumor nas células de cancro da próstata e de prolongar significativamente a vida no modelo de teste em camundongo. <sup>55</sup>

Estudos de caso-controlo de base populacional demonstram que os homens que consomem maior quantidade de vegetais da Família *liliaceae*, nomeadamente o alho, têm um risco significativamente inferior de desenvolver cancro da próstata em comparação com os homens que consomem uma baixa quantidade destes vegetais. <sup>56</sup>

Uma meta-análise elaborada em 2015 defende que o consumo de alho diminui o risco de cancro do estômago. Apesar de esta redução do risco ser mais acentuada com doses mais elevadas de alho, qualquer dose de alho mostrou ter um benefício razoável. <sup>57</sup> Concluiu-se que a alicina pode erradicar *H. Pylori*, suprimir o crescimento de células tumorais gástricas, interromper o ciclo celular nas fases G2/M e induzir a apoptose de células tumorais gástricas e prevenir o aparecimento de metástases. <sup>58</sup> Da mesma forma, o dialil dissulfeto (DADS) reduziu marcadamente a viabilidade celular das células de carcinoma de células escamosas do esófago, dependendo da dose e do tempo de tratamento, através da paragem do ciclo celular na fase G2/M e da apoptose das células tumorais. <sup>59</sup>

Vários estudos investigaram a atividade do alho no cancro hepático. Um ensaio clínico em pacientes com cancro avançado do sistema digestivo (em que 84% correspondiam a cancro do fígado) revelou que o extrato de alho envelhecido teve um efeito positivo na atividade das células *natural killer*. Num outro exemplo, a administração de alho em extrato seco em pó em ratos inibiu em 35 a 60% o dano do DNA que tinha sido induzido no fígado dos ratos por N nitrosodimetilamina. Nas células Hep3B do carcinoma hepatocelular (CHC), os extratos de alho provocaram apoptose das células tumorais através da produção de espécies reativas de oxigénio que desregulam o potencial da membrana mitocondrial levando à morte celular. Há também interesse em suprimir as metástases do carcinoma hepatocelular uma vez que estas levam à recorrência e ao mau prognóstico deste cancro. Foi observado que a S- alilcisteína suprimiu a proliferação e as metástases do CHC numa linha celular de CHC metastático e num modelo *in vivo* de xenoenxerto de cancro do fígado. <sup>60</sup>

Alguns estudos experimentais sustentam que as aplicações tópicas do óleo de alho inibem a formação de papiloma cutâneo, diminuem a incidência de cancro da pele e elevam a taxa de sobrevivência em camundongos. Descobriu-se que o dialil trissulfeto (DATS) inibe o crescimento celular das células de melanoma humano A375 e de células de carcinoma basocelular através do aumento dos níveis de espécies reativas de oxigénio intracelulares e de danos provocados no DNA e através de indução da paragem do ciclo celular na fase

G2/M, de *stress* no retículo endoplasmático e da apoptose mediada por mitocôndrias, incluindo as vias dependentes e independentes de caspases.<sup>61</sup>

Outra linha de investigação experimental em neuroblastoma sugere algum benefício, mas naturalmente são necessários estudos adicionais e robustos que possam sustentar este efeito.<sup>62</sup>

## 5. Efeito imunoinflamatório

### 5.1. Efeito imunomodulador

Pelo que os estudos indicam, o alho parece contribuir para a eficiência do funcionamento do sistema imunológico através da estimulação de células como macrófagos, linfócitos, células *natural killer* (NK), células dendríticas e eosinófilos, por mecanismos que incluem a modulação da secreção de citocinas, a produção de imunoglobulina, a ativação de macrófagos e a fagocitose.<sup>63</sup>

O sistema imune inato parece ser a vertente mais implicada no efeito imunomodulador do alho. A produção de citocinas inflamatórias é reduzida significativamente em células Th1 na presença de extrato de alho, revelando um potencial uso terapêutico em condições inflamatórias, como a doença inflamatória intestinal e pela facilidade de contacto deste fitofármaco com a mucosa intestinal, recorrendo a formulações em comprimidos ou cápsulas gastroresistentes.<sup>6</sup> Por outro lado, num estudo com camundongos, concluiu-se que as proteínas isoladas do alho modulam a atividade das células NK no linfonodo mesentérico, enquanto o extrato de alho envelhecido aumenta o número e a atividade das células NK contra diferentes linhagens de células tumorais. O extrato de alho envelhecido aumenta a população de células NK, funcionando como um indutor da proliferação deste tipo de células.<sup>6</sup>

Também num modelo experimental em roedores infetados com *Plasmodium falciparum*, concluiu-se que a terapêutica com alicina pode estimular a maturação das células dendríticas, aumentando assim a expressão de moléculas co-estimuladoras como o CD40, levando a um aumento da resposta imunológica pró-inflamatória.<sup>6</sup>

Uma vez que a disfunção imunológica desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão de diversas doenças, a imunorregulação realizada pelo alho pode contribuir para o tratamento e prevenção de patologias como a

síndrome metabólica, obesidade, doenças cardiovasculares, úlceras gástricas e cancro, tal como foi referido anteriormente ao longo deste trabalho.<sup>6</sup>

## 5.2. Efeito anti-inflamatório

Foi realizado um estudo com o objetivo de averiguar se a suplementação diária com extrato de alho envelhecido pode diminuir a inflamação crónica e melhorar a função imunológica em adultos obesos. Assim, num estudo duplo-cego randomizado e controlado por placebo, cinquenta adultos obesos foram randomizados em dois grupos sendo que um deles recebeu 3,6 g de extrato de alho envelhecido e o outro recebeu um placebo, diariamente e por um período de 6 semanas. Adicionalmente, as células mononucleares do sangue periférico foram isoladas do sangue total de modo a poder detetar-se alterações nas populações de células imunoinflamatórias e nos níveis de secreção de citocinas. No final das 6 semanas, os participantes que foram tratados com alho revelaram ter menores níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$ , menor proporção de células T *natural killer* na população total de linfócitos e maior proporção de células T gama-delta (T- $\gamma\delta$ ), comparativamente ao grupo tratado com placebo. Além disso, houve uma diminuição do LDL.<sup>64</sup>

Um grupo de investigadores avaliou a eficácia do extrato de alho na diminuição dos marcadores inflamatórios em doentes a realizar diálise peritoneal. Para esse feito recorreram a 42 pacientes em diálise peritoneal e avaliaram a inflamação sistémica através da medição das concentrações de IL-6, PCR (proteína C reativa) e VS (velocidade de sedimentação dos eritrócitos). Os participantes receberam suplementação de 400 mg de extrato de alho duas vezes por dia e durante 8 semanas ou placebo nas mesmas condições. Concluíram que houve uma redução significativa de IL-6, PCR e VS no grupo que recebeu alho, quando comparado com o grupo do placebo. Uma vez que o perfil de inflamação crónica sistémica pode ser um problema grave que acarreta risco de vida em doentes a realizar diálise peritoneal, sugere-se que o alho pode ser uma opção para mitigar o efeito inflamatório nestes doentes.<sup>65</sup>

A literatura sustenta que existe evidência clínica que corrobora atividade das citocinas pró-inflamatórias com a perda óssea na pós-menopausa. Num estudo levado a cabo por Hassan *et al*, avaliou-se o efeito do alho nas citocinas pró-inflamatórias em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Quarenta e quatro mulheres com osteoporose na pós-menopausa foram divididas aleatoriamente pelo grupo com prescrição de alho e o grupo placebo. No grupo do alho, as mulheres

receberam dois comprimidos de alho por dia durante um mês e no grupo placebo receberam comprimidos de placebo nas mesmas condições. Através do método ELISA, foram medidos os níveis séricos de interlucina-1, interlucina-6 e TNF- $\alpha$ , antes e depois do estudo. Não obtiveram diferenças significativas entre os valores de interlucina-1 e interlucina-6 nos dois grupos, após um mês de intervenção. No entanto, houve uma redução significativa do TNF- $\alpha$ , no grupo tratado com alho, sendo que a sua média diminuiu de  $31,14 \pm 50,53$  antes da intervenção para  $19,33 \pm 22,19$  ng/ml após o estudo e apresentou uma diminuição de quase 38,7%, enquanto no grupo placebo não apresentou nenhuma diferença significativa. Este estudo apresentou algumas evidências acerca do efeito imunomodulador do alho e da modulação da produção de citocinas.<sup>66</sup>

Relativamente à osteoartrite, numa revisão sistemática os resultados demonstraram que o alho melhorou os sintomas de osteoartrite devido aos seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (pela diminuição de TNF- $\alpha$  e IL-6) sendo que os grupos que foram tratados com alho tiveram uma redução significativa da dor e, conseqüentemente, uma melhoria da condição física, comparativamente ao grupo de controlo. Estes efeitos são evidentes para uma dose de pelo menos 1000 mg de alho durante 12 semanas.<sup>67</sup>

## 6. Efeito Antioxidante

Os radicais livres podem danificar as membranas celulares e o ADN, podendo contribuir para o processo de envelhecimento, assim como para o desenvolvimento de várias patologias tais como doenças cardíacas e neoplasias. O *Allium sativum* é rico em antioxidantes que ajudam a destruir partículas de radicais livres pelo que tem sido alvo de vários estudos com o objetivo de compreender o mecanismo de ação antioxidante do alho.<sup>68</sup>

Um artigo de revisão descreve os efeitos antioxidantes do alho em doentes com colesterol alto. A utilização de extrato de alho durante 4 semanas conduziu a um aumento do potencial antioxidante, da resistência à oxidação e da eliminação de radicais superóxido. Concomitantemente, provocou também uma diminuição do malondialdeído (MDA). Os resultados sugeriram que a suplementação com alho fortalece o potencial antioxidante do sangue e leva a uma redução das reações de oxidação.<sup>69</sup>

Um estudo avaliou o papel que a ingestão de alho tem nos parâmetros antioxidantes plasmáticos e eritrocitários de idosos. Assim sendo, 13 idosos ingeriram alho na dose diária de 0,1g/kg de peso corporal durante um mês. Antes e após o estudo foram colhidas análises

sanguíneas em jejum para estudar os parâmetros oxidantes [malondialdeído (MDA) e xantina oxidase (XO)] e antioxidantes [superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase e catalase]. Os níveis plasmáticos e eritrocitários de MDA foram significativamente inferiores e os níveis de SOD e glutathione peroxidase dos eritrócitos foram significativamente superiores no final do estudo em relação às amostras colhidas no início, o que indica que o consumo de alho reduz as reações de oxidação. A atividade da xantina oxidase foi inferior no final do estudo, porém não teve uma diminuição estatisticamente significativa.<sup>70</sup>

O *stress* oxidativo pode estar implicado na patogênese e nos resultados da artrite reumatoide, pelo que foi conduzido um estudo com o objetivo de avaliar o efeito dos suplementos de alho nos níveis séricos de biomarcadores de *stress* oxidativo e na qualidade de vida de doentes com esta patologia. Neste sentido, 70 mulheres com artrite reumatoide foram alocadas de forma aleatória em dois grupos, recebendo dois comprimidos de 500 mg de alho ou placebo todos os dias e ao longo de 8 semanas. Foram medidos os níveis séricos de capacidade antioxidante total (CAT), o teor de malondialdeído (MDA) e a qualidade de vida dos doentes (através de um questionário de avaliação de saúde) no início e no final do estudo. No final das 8 semanas, verificou-se um aumento significativo dos níveis séricos de CAT e uma diminuição significativa dos níveis de MDA no grupo que recebeu suplemento de alho quando comparado com o grupo placebo. Da análise do questionário de avaliação de saúde também se verificou uma diminuição significativa na sua pontuação, indicando que os participantes sentiram menos dor nas suas atividades de vida diárias, o que sugere que a suplementação com alho teve melhorias significativas no *stress* oxidativo em mulheres com artrite reumatoide.<sup>71</sup>

## **II. Farmacovigilância**

### **1. Interações medicamentosas**

Os produtos naturais são geralmente adquiridos sem supervisão médica pelo que deve ser prestada atenção às interações medicamentosas que interfiram com tratamentos médicos realizados e aos seus eventuais efeitos secundários. Porém, trata-se de um alimento profusamente consumido na dieta no nosso país.

Pensa-se que o alho pode influenciar a função das plaquetas e a coagulação do sangue, levando a um aumento do risco de hemorragia. No entanto, os resultados são um pouco controversos. Uma revisão sistemática analisou ensaios clínicos randomizados de possíveis interações entre a varfarina e compostos naturais procurando a existência de interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas com o alho. Foram abordados dois estudos, um deles com alho envelhecido e outro com comprimidos de alho, porém, nenhum deles demonstrou

interações farmacocinéticas ou dinâmicas.<sup>72</sup> Outro artigo de revisão afirma que o alho tem propriedades fibrinolíticas uma vez que inibe a produção de tromboxano através da inibição direta e não competitiva da enzima COX pela ajoene, um composto da alicina presente no alho. Assim sendo, o uso do alho juntamente com a varfarina pode contribuir para a anticoagulação do sangue e aumento do risco de hemorragia.<sup>73</sup>

Apesar disso, o consumo moderado de alho na dieta tem-se mostrado ser relativamente seguro em doentes a realizar tratamento com varfarina. Porém, o consumo em grandes quantidades pode determinar efeito hemorrágico.<sup>74</sup>

As interações farmacocinéticas do alho podem ser causadas pela indução ou inibição de enzimas metabólicas hepáticas como o citocromo P450 e/ou transportadores de fármacos como a glicoproteína P.<sup>75</sup> Estudos realizados em humanos indicam que o extrato de alho reduz as concentrações de medicamentos transportados pela glicoproteína P. Assim sendo, os medicamentos transportados pela glicoproteína P, tais como a colchinha, digoxina, doxorubicina, quinidina, rosuvastatina, tracolimus e verapamil, não devem ser utilizados em combinação com suplementos de alho.<sup>76</sup>

Já as interações com o citocromo P450 são controversas. Um estudo avaliou o efeito do extrato de alho na atividade do CYP2D6 e no CYP3A4, em 14 indivíduos saudáveis durante 14 dias e concluiu que o alho não provocou alterações significativas nos citocromos.<sup>77</sup> As enzimas CYP são também responsáveis pelo metabolismo do docexatel porém, as interações farmacocinéticas entre o alho e o docexatel também não foram significativas num estudo realizado em mulheres com cancro da mama metastático. Assim sendo, a maioria dos estudos em humanos *in vivo* não revelam interações com o citocromo P450.<sup>78</sup> Porém, num estudo *in vitro* com extrato de alho mostrou haver inibição do CYP3A4 de até 30%.<sup>79</sup> Estudos realizados em ratos demonstraram que uma única dose de óleo de alho inibiu as atividades hepáticas de CYP2C e CYP2E1.<sup>80</sup>

É possível que o alho cause interações em pacientes que recebem tratamento antirretroviral.<sup>81</sup> Dois estudos farmacocinéticos analisaram o uso diário de extrato de alho de 20 a 1200 mg e chegaram à conclusão de que o alho não alterou significativamente a concentração de ritonavir 400 mg ou saquinavir 1200 mg.<sup>82</sup> Porém, um outro estudo farmacocinético utilizou 4,64 mg de alho duas vezes por dia e obteve uma diminuição dos níveis de saquinavir superior a 50%, após dois dias de administração.<sup>82</sup> O motivo destas discrepâncias continua incerto.

## 2. Farmacossegurança

Uma das queixas comuns face ao consumo do alho na sua forma natural é a halitose e está relacionada com um composto denominado alil-metil-sulfito.<sup>74</sup>

Foram relatadas reações alérgicas em aproximadamente 1% dos utilizadores de alho em doses terapêuticas (3 x 300 mg de alho em pó por dia, tomados sob a forma de comprimidos revestidos). Os relatos de reações alérgicas provocadas pelo uso de alho, como alimento ou medicamento, incluem dermatite de contacto, urticária generalizada, angioedema e anafilaxia, em casos mais graves e raros.<sup>75</sup>

Estão também documentadas reações alérgicas ocupacionais associadas à utilização de alho. Estas incluem a dermatite de contacto alérgica (a mais comum), asma, dispneia, tosse e rinite e ocorrem após contacto prolongado ou inalação de alho.<sup>75</sup>

O alho é um potente irritante podendo ainda causar dermatite de contacto não alérgica devido aos compostos de enxofre que são irritantes. No entanto, é necessário um tempo de exposição longo.<sup>75</sup>

Devido à sua atividade anti plaquetária, anti trombótica e fibrinolítica, o uso de alho deve ser interrompido 7 a 10 dias antes da realização de intervenções cirúrgicas pelo risco aumentado de hemorragia.<sup>75</sup>

O consumo de alho pode provocar irritação gastrointestinal principalmente quando consumido cru por indivíduos que não têm este hábito dietético ou mesmo quando é ingerido sob a forma de comprimidos. Foi relatado que alho cru desidratado administrado por via oral provocou danos graves na mucosa gástrica. Alho em pó fervido desidratado provocou vermelhidão da mucosa. A administração oral de comprimidos de alho revestidos provocou perda de células epiteliais nas criptas do íleo. Por sua vez, o extrato de alho envelhecido (que é praticamente desprovido de enxofre ativo), não só não causou quaisquer efeitos indesejáveis, como protegeu a mucosa intestinal. Estudos clínicos afirmam que doses terapêuticas de alho podem causar queixas gastrointestinais ligeiras.<sup>75</sup> Foram relatadas queixas gastrointestinais leves num estudo observacional realizado em 1997 participantes tratados com 900 mg por dia de comprimidos de alho em pó, sendo que 6% dos voluntários apresentaram náusea e 0,8% inchaço.<sup>75</sup>

Não existem dados acerca da hepatotoxicidade do alho em humanos, porém, estudos em animais propõem que altas doses de alho são capazes de provocar danos no fígado, mas, doses mais baixas (até 0,25 g/kg administradas durante quatro semanas) são seguras.<sup>75</sup>

Não existem estudos científicos rigorosos acerca da segurança dos suplementos de alho durante a gravidez pelo que as doses de alho que excedam muito as quantidades usadas nos alimentos não devem ser preconizadas durante a gravidez e lactação.<sup>75</sup>

### 3. Formulações

A disponibilidade de alho está presente quer como um alimento cru quer em formulações galénicas contendo extrato seco (envelhecido ou não) ou óleo em comprimidos, cápsulas (mole e gastrorresistentes) ou formulações líquidas.

A maior parte da atividade farmacológica do alho cru deve-se à alicina que se forma a partir da aliina e da aliinase após o consumo do alho. No entanto, no caso dos suplementos e alimentos com alho cozinhado, a biodisponibilidade ou bioequivalência da alicina (BBA) é desconhecida, o que pode alterar os seus efeitos farmacológicos. Com base em estudos *in vivo*, é recomendado que a biodisponibilidade de alicina dos suplementos de alho seja de pelo menos 65%. Assim, um trabalho avaliou a biodisponibilidade da alicina de 13 suplementos de alho e 9 alimentos de alho e concluiu que para os comprimidos convencionais de pó seco (não-entéricos), a biodisponibilidade de alicina foi consistentemente superior a 65% para todas as amostras de diferentes laboratórios testadas e não foi significativamente afetada pelo tipo de refeição. No caso dos comprimidos entéricos, a biodisponibilidade da alicina foi superior a 65% em 4 das 5 formulações consumidas com refeição baixa em proteínas, mas foi bastante diminuída quando consumida juntamente com refeições ricas em proteínas que provocam um esvaziamento gástrico mais lento. Assim, sempre que for utilizado um comprimido entérico, deve ser avaliada a biodisponibilidade da alicina e deve ser administrado num tempo suficientemente distante de uma refeição.<sup>83</sup>

Quanto aos alimentos cozidos ou acidificados com alho, que não possuem atividade de aliinase, a sua BBA foi maior do que a esperada: 16% no caso do alho cozido, 30% no alho torrado, 19% em conserva e 66% no alho picado e 5% no alho preto (obtido a partir de alho fresco fermentado a alta temperatura e alta humidade). Assim sendo, os benefícios terapêuticos do alho podem também ser alcançados com o consumo de maiores quantidades de alho cozido.<sup>83</sup>

Em conclusão, os resultados obtidos indicam que a BBA foi inferior no caso dos comprimidos entéricos e superior nas restantes formulações. Estes achados fornecem assim diretrizes para a qualidade dos produtos de alho a serem testados em futuros testes clínicos, bem como novos padrões para fabricantes de suplementos de alho em pó. Será fortemente

desejável que os teores precisos dos diferentes constituintes estejam presentes de forma estandardizada e indicada na embalagem, para que a prescrição seja sustentada cientificamente.<sup>83</sup>

Relativamente a doses recomendadas, na monografia da EMA preconiza-se:<sup>7</sup>

a) Substância de ervas em pó

Dose única: 300 mg a 750 mg / Dose diária: 900-1380 mg dividido em 3 a 5

b) Extrato líquido:

Dose única: 110-220 mg 4 vezes ao dia / Dose diária: 440-880 mg

Em relação à revisão da literatura, na Tabela 1 apresentam-se as doses terapêuticas preconizadas para algumas das patologias anteriormente identificadas.

**Tabela 1.** Dose preconizada de extrato de *Allium sativum* ou bioequivalência em alicina para algumas patologias ou efeitos oncoprotetores sustentados.

<b>Patologia</b>	<b>Dose preconizada (<i>Allium sativum</i>)</b>
Hipertensão arterial	-600 a 2400 mg diários de comprimidos de alho em pó (contendo entre 3,6 e 13,6 mg de alicina) -480 a 960 mg diários de extrato de alho envelhecido. -600 mg diários de alho em pó em comprimidos de libertação prolongada
Glucorregulação/hiperglicemia	-600 a 1500 mg de alho em pó diários
Aterosclerose	-2400 mg de extrato de alho envelhecido diários
Gastrite a <i>Helicobacter Pylori</i>	-40 mg de alicina em associação a terapia tripla farmacológica

<b>Patologia</b>	<b>Dose preconizada (<i>Allium sativum</i>) continuação</b>
Infeção fúngica: <i>Candida albicans</i>  <i>Tinea pedis</i>	-1500 mg diários de alho em pó durante 7 dias  -Creme com ajoene a 0,4% durante 7 dias
Resfriado/catarro respiratório	-180 mg de alicina diários -2,56 g de extrato de alho envelhecido diários
Patologia osteoarticular: Osteoartrite  Artrite reumatoide	-1000 mg de alho diários  -1000 mg de alho diários
Oncoproteção	-10 g de alho diários

Relativamente à atividade microbiológica para algumas estirpes, na tabela 2 assinalam-se as concentrações inibitórias mínimas identificadas como sensíveis a *Allium sativum*.

**Tabela 2.** Sensibilidade *in vitro* do *Allium sativum* face a espécies microbiológicas

<b>Agente microbiológico</b>	<b>Concentração inibitória mínima</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Extrato de alho na concentração de 100 mg / ml
<i>Escherichia coli</i>	Extrato de alho na concentração de 100 mg / ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Extrato de alho na concentração de 100 mg / ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Extrato de alho na concentração de 100 mg / ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	Mínimo de 25 µL/ mL de extrato aquoso dos bolbilhos de alho fresco

<b>Agente microbiológico</b>	<b>Concentração inibitória mínima (continuação)</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Entre 80 e 160 µg/ mL para a bactéria suscetível e entre 100 a 200 µg/ mL para a resistente
<i>Leishmania donovani</i>	89 µg/ mL frente à forma promastigota da <i>Leishmania donovani</i> e 67 µg/ mL frente à forma amastigota.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Nos países mais industrializados, as doenças relacionadas com os estilos de vida estão cada vez mais implicadas em doença crónica, com repercussões na qualidade de vida e na morbidade e com elevado impacto nos sistemas de saúde. Os estilos de vida não saudáveis geram problemas de saúde tais como hipertensão, dislipidemia, obesidade e hiperglicemia. Todos estes fatores de risco promovem a aterosclerose que leva a uma série de complicações vasculares. O cancro é outra patologia em franco crescimento resultante de diferentes condicionantes. Os alimentos possuem vários componentes, como por exemplo os fitoquímicos, que contribuem para a promoção de saúde e bem-estar, referimo-nos, pois, aos nutracêuticos. Neste artigo de revisão, foram descritas as funções alimentares do alho que têm sido estudadas ao longo dos anos, tendo-se descoberto que é capaz de prevenir doenças relacionadas com o estilo de vida, como doenças cardiometabólicas e que possui atividade oncoprotetora para alguns tipos de neoplasias.<sup>84</sup> Possui também efeitos gastrointestinais, antimicrobianos, imunomoduladores, anti-inflamatórios e antioxidantes que ajudam a prevenir uma série de patologias.

Por conseguinte, nos últimos anos, tem-se também verificado uma maior consciencialização pela necessidade de ter estilos de vida saudáveis e conseqüentemente, uma maior procura de plantas comestíveis e vegetais, bem como de suplementos. Estes suplementos são habitualmente de venda livre e de fácil acesso o que leva a que sejam comprados sem aconselhamento médico. Assiste-se assim a um paradoxo entre os benefícios e malefícios da crescente utilização destes produtos. Se por um lado são um bom aliado para uma vida mais longa e saudável, por outro lado podem tornar-se perigosos quando utilizados inadvertidamente. É neste mesmo sentido que se torna cada vez mais imprescindível que os profissionais da área da saúde tenham os conhecimentos necessários para aconselhar os seus doentes. Muitos produtos naturais, tal como o alho, interferem tanto com a coagulação do sangue, aumentando o risco de hemorragia como com outro tipo de medicamentos, por exemplo, antirretrovirais. Este conhecimento seria fundamental de modo a que os médicos fossem capazes de aconselhar a restringir ou interromper o consumo de certas plantas medicinais dias antes das cirurgias ou juntamente com a toma de outros medicamentos.

Desde o Antigo Egito até aos dias de hoje, houve uma grande evolução da investigação científica do *Allium sativum*, tendo-se confirmado os seus efeitos antimicrobianos, cardiometabólicos, gastrointestinais, oncoprotetores, anti-inflamatórios e antioxidantes.

A alicina é a responsável pela maior parte da atividade farmacológica do alho, pelo que é importante ter em atenção que a sua biodisponibilidade pode ser reduzida pela exposição a altas temperaturas ou pelo consumo concomitante de uma refeição rica em proteínas que

atrasa o esvaziamento gástrico. Os comprimidos convencionais de pó seco (não-entéricos) foram os que revelaram ter maiores biodisponibilidade de alicina. Assim, os futuros ensaios clínicos realizados devem ter estes achados em conta no que toca à seleção dos produtos de alho a serem testados. Estes resultados fornecem também novas diretrizes para a elaboração de novas formulações que otimizem a biodisponibilidade da alicina e, consequentemente, os efeitos benéficos do alho.

Apesar de atualmente estarem a ser desenvolvidas terapêuticas cada vez mais eficazes e com menos efeitos adversos, o aumento de microrganismos multirresistentes tem-se revelado um grande problema no controlo de infeções, tornando-se num dos problemas de saúde pública mais relevantes a nível mundial e que condiciona um aumento do tempo de internamento dos doentes, do número de complicações e do custo dos tratamentos. As previsões apontam para que este problema venha a atingir proporções ainda mais alarmantes num futuro próximo, pelo que a procura por tratamentos alternativos é cada vez mais crucial.

A atividade antibacteriana, antifúngica, antiparasitária e antivírica do alho tem sido profusamente estudada. Quanto ao seu uso tópico, o alho demonstrou ser um tratamento eficaz no tratamento da *Tinea pedis* e do HPV, com efeitos semelhantes aos dos tratamentos convencionais e a vantagem de ter um menor custo. A utilização de uma pomada de *Allium sativum* preveniu a formação de biofilmes por *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *K. pneumoniae*, sendo que impediu praticamente a colonização da primeira bactéria referida. Uma vez que as infeções cutâneas constituem grande parte dos motivos de procura por cuidados de saúde, torna-se importante que sejam elaborados mais estudos *in vivo* para comprovar estes mesmos efeitos.

Na candidíase vaginal recorrente tem-se verificado a existência de um grande número de resistências aos imidazóis que são os principais agentes terapêuticos disponíveis. Os estudos comprovam que o alho tem eficácia semelhante ao tratamento convencional e possui a vantagem de ter menos efeitos secundários, pelo que pode ser uma alternativa aos antifúngicos.

Relativamente ao efeito antivírico, salienta-se a eficácia face ao resfriado comum que é extremamente prevalente nos meses de inverno, diminuindo os episódios de catarro e a duração dos sintomas. No plano teórico pode dificultar a infeção por SARS-Cov2 pelo efeito estimulador do sistema imune inato e pela inibição da enzima de conversão da angiotensina 2.

No que diz respeito às doenças cardiovasculares, a principal causa de morte em Portugal, os estudos demonstram também que o alho tem um impacto positivo na prevenção da

aterosclerose, na melhoria do perfil lipídico, tensão arterial, glucoregulação, inflamação e *stress* oxidativo. Pode também ser uma estratégia na prevenção e tratamento da síndrome metabólica, diminuindo o risco cardiovascular.

Atualmente, a infeção por *Helicobacter Pylori* afeta cerca de 50% da população mundial e a terapia de erradicação convencional tem estado associada a cada vez piores resultados devido ao crescente número de resistências aos antibióticos bem como efeitos secundários (diarreia, náuseas, vômitos e dores abdominais). O alho demonstrou resultados significativos na erradicação da HP e, conseqüentemente, na prevenção de gastrite aguda e crónica e de úlceras e cancro gástrico pelo que devem ser realizados mais estudos dos efeitos da associação dos suplementos do alho ao tratamento convencional da HP na prática clínica.

Os efeitos imunomoduladores e antioxidantes são também promissores e têm benefícios clínicos importantes na redução da inflamação e *stress* oxidativo que estão envolvidos na melhoria dos sintomas das doenças autoimunes, infeções por microrganismos como a HP e melhoria do perfil metabólico e cardiovascular.

Uma vez que o cancro é uma condição bastante influenciada pelos estilos de vida incluindo a alimentação, faz sentido que se aposte mais no estudo de estratégias preventivas e promotoras de saúde e na sua divulgação por entre a população. O alho revelou efeitos oncoprotetores contra uma grande variedade de tumores, nomeadamente da mama, do colón, do estômago, da próstata, do fígado e da pele, atuando através da inibição do crescimento das células tumorais. São necessários estudos adicionais e robustos que possam sustentar este efeito de modo a serem melhor conhecidos os seus mecanismos de atuação nas células cancerígenas e na prática clínica, incluindo mais estudos em humanos.

Os estudos sugerem que o alho possui um elevado perfil de segurança, não existindo efeitos adversos graves. Apesar da utilização do alho juntamente com a varfarina poder contribuir para o aumento do risco de hemorragia, o consumo moderado deste alimento na dieta tem-se mostrado relativamente seguro em doentes a realizar tratamento com varfarina, devendo apenas ser restringido 7 a 10 dias antes de uma cirurgia. É também possível que o alho cause interações em pacientes a receber tratamento antirretroviral e medicamentos transportados pela glicoproteína P tais como a colchicina, digoxina, doxorubicina, quinidina, rosuvastatina, tracolimus e verapamil.

Os resultados dos estudos mencionados ao longo desta revisão são bastante promissores e demonstram o potencial terapêutico de *Allium sativum*. Ainda assim, são necessários mais estudos com ensaios *in vivo* que avaliem a eficácia terapêutica desta planta na prática clínica. A investigação futura deverá incluir estudos clínicos de base populacional que

incluam amostragem adequada e que permitam que o potencial desta planta seja aproveitado e utilizado diariamente na prática clínica uma vez que é um produto de custo reduzido e com bom perfil de segurança.

O facto de o alho ser um produto de fácil produção, disponibilidade e baixo custo faz com que não seja tão estudado e objeto de ensaios exaustivos pelos laboratórios que os comercializam sob a forma de suplementos alimentares. No entanto, tal como se demonstrou nesta revisão, é necessário um maior investimento na investigação em produtos naturais, uma vez que muitos dos atuais medicamentos disponíveis são resultado da sua identificação em plantas e também porque estão cientificamente reconhecidos muitos benefícios a nível da prática clínica e na saúde da população.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Professor Doutor Celso Pereira, pela disponibilidade demonstrada na orientação da redação deste trabalho bem como pelo apoio e incentivo.

Aos meus avós que aplaudem todas as minhas conquistas e me inspiram sempre a ser uma pessoa melhor. Em especial ao meu avô Xavier que sonhou este momento comigo, mas não viveu o suficiente para presenciar a sua concretização. Espero que continues a ver-me e a orgulhar-te de mim.

Aos meus pais e irmão pelo amor incondicional, pelo carinho e apoio em todos os momentos da minha vida. Sem eles nada seria possível.

Aos meus amigos pelas palavras de motivação nos momentos mais difíceis e por me acompanharem ao longo deste percurso académico.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melanda H. Biofilmes e plantas medicinais : evidência científica. Diss Mestrado FMUC Coimbra. 2019;25–31.
2. Ministério da Saúde e Anvisa. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Allium sativum* ( ALHO ). Brasília.2015.(<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/11/Monografia-Allium.pdf>), acessido a 15/09/2020;
3. Souza R. Efeito terapêutico do *Allium sativum* ( alho ) na saúde humana. UNICEPLAC Brasília; 2019.
4. Nicastro HL, Ross SA, Milner JA. Garlic and onions: Their cancer prevention properties. *Cancer Prev Res.* 2015;8(3):181–9.
5. Beshbishy A, Wasef L, Elewa Y, et al. Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrients.* 2020;12(3):872.
6. Arreola R, Quintero-Fabián S, Lopez-Roa RI, et al. Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *J Immunol Res.* 2015;2015.
7. Assessment report on *Allium sativum* L., bulbus. Committee on Herbal Medicinal Products. Eur Med Agency 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-allium-sativum-l-bulbus\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf) (accedido em: 22/09/2020)
8. Bradley JM, Organ CL, Lefer DJ. Garlic-derived organic polysulfides and myocardial protection. *J Nutr.* 2016;146(2):403S-409S.
9. Szulińska M, Kręgielska-Narożna M, Świątek J, et al. Garlic extract favorably modifies markers of endothelial function in obese patients –randomized double blind placebo-controlled nutritional intervention. *Biomed Pharmacother.* 2018;102:792–7.
10. Choudhary PR, Jani RD, Sharma MS. Effect of Raw Crushed Garlic (*Allium sativum* L.) on Components of Metabolic Syndrome. *J Diet Suppl.* 2018;15(4):499–506.
11. Shouk R, Abdou A, Shetty K, Sarkar D, Eid AH. Mechanisms underlying the antihypertensive effects of garlic bioactives. *Nutr Res.* 2014;34(2):106–15.
12. Cicero AFG, Colletti A. Nutraceuticals and Blood Pressure Control: Results from Clinical Trials and Meta-Analyses. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015;22(3):203–13.

13. Rohner A, Ried K, Sobenin IA, Bucher HC, Nordmann AJ. A systematic review and metaanalysis on the effects of garlic preparations on blood pressure in individuals with hypertension. *Am J Hypertens.* 2015;28(3):414–23.
14. Ried K, Frank OR, Stocks NP. Aged garlic extract lowers blood pressure in patients with treated but uncontrolled hypertension: A randomised controlled trial. *Maturitas.* 2010;67(2):144–50.
15. Ried K, Frank OR, Stocks NP. Aged garlic extract reduces blood pressure in hypertensives: A dose-response trial. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(1):64–70.
16. Ashraf R, Khan RA, Ashraf I, Qureshi AA. Effects of *Allium sativum* (Garlic) on systolic and diastolic blood pressure in patients with essential hypertension. *Pak J Pharm Sci.* 2013;26(5):859–63.
17. Sobenin IA, Andrianova I V., Fomchenkov I V., Gorchakova T V., Orekhov AN. Time-released garlic powder tablets lower systolic and diastolic blood pressure in men with mild and moderate arterial hypertension. *Hypertens Res.* 2009;32(6):433–7.
18. Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: An updated meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013;71(5):282–99.
19. Sun YE, Wang W, Qin J. Anti-hyperlipidemia of garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein. *Med (United States).* 2018;97(18).
20. Syndrome M. Lowering Effects of Garlic in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Obesity. 2013;49–56.
21. Jung ES, Park SH, Choi EK, et al. Reduction of blood lipid parameters by a 12-wk supplementation of aged black garlic: A randomized controlled trial. *Nutrition.* 2014;30(9):1034–9.
22. Sangouni AA, Azar MRMH, Alizadeh M. Effect of garlic powder supplementation on hepatic steatosis, liver enzymes and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr.* 2020;124(4):450–6.
23. Sobenin IA, Andrianova I V., Demidova ON, Gorchakova T V., Orekhov AN. Lipid-lowering effects of time-released garlic powder tablets in double-blinded placebo-controlled randomized study. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(6):334–8.
24. Zeb F, Safdar M, Fatima S, et al. Supplementation of garlic and coriander seed powder: Impact on body mass index, lipid profile and blood pressure of hyperlipidemic

- patients. *Pak J Pharm Sci.* 2018;31(5):1935–41.
25. Ballali S, Lanciai F. Functional food and diabetes: A natural way in diabetes prevention? *Int J Food Sci Nutr.* 2012;63(SUPPL. 1):51–61.
  26. Ota A, Ulrich NP. An overview of herbal products and secondary metabolites used for management of type two diabetes. *Front Pharmacol.* 2017;8(JUL):1–14.
  27. Hou LQ, Liu YH, Zhang YY. Garlic intake lowers fasting blood glucose: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(4):575–82.
  28. Ashraf R, Khan RA, Ashraf I. Garlic (*Allium sativum*) supplementation with standard antidiabetic agent provides better diabetic control in type 2 diabetes patients. *Pak J Pharm Sci.* 2011;24(4):565–70.
  29. Sobenin IA, Nedosugova L V., Filatova L V., Balabolkin MI, Gorchakova T V., Orekhov AN. Metabolic effects of time-released garlic powder tablets in type 2 diabetes mellitus: The results of double-blinded placebo-controlled study. *Acta Diabetol.* 2008;45(1):1–6.
  30. Matsumoto S, Nakanishi R, Li D, et al. Aged garlic extract reduces low attenuation plaque in coronary arteries of patients with metabolic syndrome in a prospective randomized double-blind study. *J Nutr.* 2016;146(2):427S-432S.
  31. Mahdavi-Roshan M, Zahedmehr A, Mohammad-Zadeh A, et al. Effect of garlic powder tablet on carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease: A preliminary randomized controlled trial. *Nutr Health.* 2013;22(2):143–55.
  32. Si XB, Zhang XM, Wang S, Lan Y, Zhang S, Huo LY. Allicin as add-on therapy for *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(39):6025–40.
  33. Han YM, Park JM, Jeong M, et al. Dietary, non-microbial intervention to prevent *Helicobacter pylori*-associated gastric diseases. *Ann Transl Med.* 2015;3(9):1–8.
  34. Lee SY, Shin YW, Hahm KB. Phytoceuticals: Mighty but ignored weapons against *Helicobacter pylori* infection. *J Dig Dis.* 2008;9(3):129–39.
  35. Ayala G, Escobedo-Hinojosa WI, de La Cruz-Herrera CF, Romero I. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1450–69.
  36. Shmueli H, Domniz N, Yahav J. Non-pharmacological treatment of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(2):171.

37. Wang YC. Medicinal plant activity on *Helicobacter pylori* related diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10368–82.
38. Fonseca GM, Passos TC, Ninahuaman MFML, Caroci AS, Costa LS. Avaliação da atividade antimicrobiana do alho (*allium sativum* liliaceae) e de seu extrato aquoso. *Rev Bras Plantas Med*. 2014;16(3):679–84.
39. Sharifi-Rad M, Mnayer D, Tabanelli G, et al. Plants of the genus *Allium* as antibacterial agents: From tradition to pharmacy. *Cell Mol Biol*. 2016;62(9):57–68.
40. Choo S, Chin VK, Wong EH, et al. Review: antimicrobial properties of allicin used alone or in combination with other medications. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020;65(3):451–65.
41. Mohsenipour Z, Hassanshahian M. The effects of *Allium sativum* extracts on biofilm formation and activities of six pathogenic bacteria. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(8).
42. Nidadavolu P, Amor W, Tran PL, Dertien J, Colmer-Hamood JA, Hamood AN. Garlic ointment inhibits biofilm formation by bacterial pathogens from burn wounds. *J Med Microbiol*. 2012;61(5):662–71.
43. Ebrahimi F, Dolatian M, Moatar F, Alavi Majd H. Comparison of the therapeutic effects of Garcin® and fluconazole on *Candida vaginitis*. *Singapore Med J*. 2015;56(10):567–72.
44. Bakhshi M, Taheri JB, Basir Shabestari S, Tanik A, Pahlevan R. Comparison of therapeutic effect of aqueous extract of garlic and nystatin mouthwash in denture stomatitis. *Gerodontology*. 2012;29(2):1–5.
45. Goncagul G, Ayaz E. Antimicrobial Effect of Garlic (*Allium sativum*). *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2009;5(1):91–3.
46. Rouf R, Uddin SJ, Sarker DK, et al. Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends Food Sci Technol*. 2020;104(April):219–34.
47. Bahramsoltani R, Rahimi R. An Evaluation of Traditional Persian Medicine for the Management of SARS-CoV-2. *Front Pharmacol*. 2020;11.
48. Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11).
49. Percival SS. Aged Garlic Extract. *J Nutr*. 2014;Supplement(C):1S-4S.

50. Powolny AA, Singh S V. Multitargeted prevention and therapy of cancer by diallyl trisulfide and related Allium vegetable-derived organosulfur compounds. *Cancer Lett.* 2008;269(2):305–14.
51. Aiello P, Sharghi M, Mansourkhani SM, et al. Medicinal plants in the prevention and treatment of colon cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019.
52. Zhou X, Qian H, Zhang D, Zeng L. Garlic intake and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Med (United States).* 2020;99(1):1–9.
53. Tsubura A, Lai Y-C, Kuwata M, Uehara N, Yoshizawa K. Anticancer Effects of Garlic and Garlic-derived Compounds for Breast Cancer Control. *Anticancer Agents Med Chem.* 2012;11(3):249–53.
54. Li Y, Li S, Meng X, Gan RY, Zhang JJ, Li H Bin. Dietary natural products for prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients.* 2017;9(7):1–38.
55. Yedjou CG, Mbemi AT, Noubissi F, et al. Prostate cancer disparity, chemoprevention, and treatment by specific medicinal plants. *Nutrients.* 2019;11(2):1–17.
56. Colli JL, Amling CL. Chemoprevention of prostate cancer: What can be recommended to patients? *Curr Prostate Rep.* 2009;7(2):47–53.
57. Kodali RT, Eslick GD. Meta-analysis: Does garlic intake reduce risk of gastric cancer? *Nutr Cancer.* 2015;67(1):1–11.
58. Luo R, Fang D, Hang H, Tang Z. The Mechanism in Gastric Cancer Chemoprevention by Allicin. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016;16(7):802–9.
59. Zheng J, Zhou Y, Li Y, Xu DP, Li S, Li H Bin. Spices for prevention and treatment of cancers. *Nutrients.* 2016;8(8).
60. Zhou Y, Li Y, Zhou T, Zheng J, Li S, Li H Bin. Dietary natural products for prevention and treatment of liver cancer. *Nutrients.* 2016;8(3):1–23.
61. Wang HC, Pao J, Lin SY, Sheen LY. Molecular mechanisms of garlic-derived allyl sulfides in the inhibition of skin cancer progression. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1271(1):44–52.
62. Karmakar S, Roy Choudhury S, L. Banik N, K. Ray S. Molecular Mechanisms of Anti-cancer Action of Garlic Compounds in Neuroblastoma. *Anticancer Agents Med Chem.* 2012;11(4):398–407.
63. Arreola R, Quintero-Fabián S, López-Roa R, et al. Immunomodulation and Anti-

Inflammatory Effects of Garlic Compounds.: Discovery Service for Endeavour College of Natural Health Library. *J Immunol Res.* 2015;2015:1–13.

64. Xu C, Mathews AE, Rodrigues C, et al. Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;24:148–55.
65. Zare E, Alirezaei A, Bakhtiyari M, Mansouri A. Evaluating the effect of garlic extract on serum inflammatory markers of peritoneal dialysis patients: A randomized double-blind clinical trial study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–8.
66. Mozaffari-Khosravi H, Hesabgar HAS, Owlia MB, Hadinedoushan H, Barzegar K, Fllahzadeh MH. The effect of garlic tablet on pro-inflammatory cytokines in postmenopausal osteoporotic women: A randomized controlled clinical trial. *J Diet Suppl.* 2012;9(4):262–71.
67. Tavakoli-Far F, Amiri-Ardekani E, Tehrany A. *Allium sativum* L. (garlic) role in osteoarthritis: A systematic review of clinical trials. *Biointerface Res Appl Chem.* 2021;11(4):12104–19.
68. Capasso A. Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules.* 2013;18(1):690–700.
69. Srinivasan K. Antioxidant Potential of Spices and Their Active Constituents. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(3):352–72.
70. Avci A, Atli T, Ergüder IB, et al. Effects of garlic consumption on plasma and erythrocyte antioxidant parameters in elderly subjects. *Gerontology.* 2008;54(3):173–6.
71. Moosavian SP, Paknahad Z, Habibagahi Z. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, evaluating the garlic supplement effects on some serum biomarkers of oxidative stress, and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract.* 2020;74(7):1–8.
72. Choi S, Oh DS, Jerng UM. A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PLoS One.* 2017;12(8):1–17.
73. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:14–21.

74. Cicero AFG, Ferroni A, Ertek S. Tolerability and safety of commonly used dietary supplements and nutraceuticals with lipid-lowering effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(5):753–66.
75. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): Adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(11):1386–97.
76. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *Am Fam Physician.* 2017;96(2):101–7.
77. Markowitz JS, DeVane CL, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(2):170–7.
78. Fasinu PS, Rapp GK. Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs—A Focus on Clinically Significant Findings. *Front Oncol.* 2019;9:1–10.
79. Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res.* 2010;62(3):207–27.
80. Choi YH, Chin YW, Kim YG. Herb-drug interactions: Focus on metabolic enzymes and transporters. *Arch Pharm Res.* 2011;34(11):1843–63.
81. Vasileva B, Kolarska I, Shurlev V, Vasilev V, Lazarov V, Deliyska B. Interaction between herbal medicine and drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;23(4):38–44.
82. Jalloh MA, Gregory PJ, Hein D, Risoldi Cochrane Z, Rodriguez A. Dietary supplement interactions with antiretrovirals: a systematic review. *Int J STD AIDS.* 2017;28(1):4–15.
83. Lawson LD, Hunsaker SM. Allicin bioavailability and bioequivalence from garlic supplements and garlic foods. *Nutrients.* 2018;(10): 4–6.
84. Seki T, Hosono T. Prevention of cardiovascular diseases by garlic-derived sulfur compounds. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015;61:S83–5.