

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS-UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS-ICF
CURSO DE BACHAREL EM FARMÁCIA

STELLA MARIA SILVA FERREIRA

**ALHO (*ALLIUM SATIVUM*) E SUAS ATIVIDADES CARDIOVASCULARES: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Maceió
2022

STELLA MARIA SILVA FERREIRA

**ALHO (*ALLIUM SATIVUM*) E SUAS ATIVIDADES CARDIOVASCULARES: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Êurica Adélia Ribeiro

Maceió

2022

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

F383a Ferreira, Stella Maria Silva.

Alho (*Allium sativum*) e suas atividades cardiovasculares : uma revisão de literatura / Stella Maria Silva Ferreira. – 2022.
49 f. : il.

Orientadora: Êunica Adélia Ribeiro.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió,
2022.

Bibliografia: f. 42-49.

1. Alho. 2. Doenças cardiovasculares. 3. Antioxidantes. I. Título.

CDU: 612.1:582.572.225

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCVs) se tratam de enfermidades que modificam o funcionamento do sistema circulatório e são a principal causa de morte no mundo. Diversos produtos naturais têm sido estudados ao longo da história por supostamente apresentarem benefícios quanto a prevenção e tratamento de DCVs, entre tais produtos está o alho (*Allium sativum*). O alho é rico em compostos sulfurados, possui propriedades antioxidantes e sua utilização terapêutica é secular. Posto isso, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca das atividades cardiovasculares desempenhadas pelo alho. Para tal, foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed e Periódico Capes, no qual foram selecionados 23 artigos científicos. Os resultados mostraram que o alho teve seus efeitos cardioprotetores confirmados na maior parte dos trabalhos revisados. Entre os efeitos verificados estão das melhoras nos perfis lipídicos, redução da pressão arterial, inibição da agregação plaquetária, redução do fibrinogênio, prevenção da hipertrofia cardíaca, redução do volume da placa coronariana, entre outros parâmetros relacionados ao risco cardiovasculares. Verificou-se que o mecanismo pelo qual o alho exerce tais efeitos está relacionado a suas propriedades antioxidantes, advindas dos compostos organosulfurados e saponinas totais. Conclui-se, portanto, que o alho pode exercer um papel muito importante na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares.

Palavras Chaves: Alho, cardiovascular, antioxidante.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) are diseases that modify the functioning of the circulatory system and are the leading cause of death in the world. Several natural products have been studied throughout history for supposedly having benefits in the prevention and treatment of CVDs, among such products is garlic (*Allium sativum*). Garlic is rich in sulfur compounds, has antioxidant properties and its therapeutic use is secular. Therefore, the present work aimed to perform a literature review about the cardiovascular activities performed by garlic. For such, it was performed a bibliographical survey in Pubmed and Periódico Capes databases, in which 23 scientific articles were selected. The results showed that garlic had its cardioprotective effects confirmed in most of the reviewed works. Among the effects verified are improvements in lipid profiles, blood pressure reduction, inhibition of platelet aggregation, reduction of fibrinogen, prevention of cardiac hypertrophy, reduction of coronary plaque volume, among other parameters related to cardiovascular risk. It was verified that the mechanism by which garlic exerts such effects is related to its antioxidant properties, coming from organosulfur compounds and total saponins. It is therefore concluded that garlic may play a very important role in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: Garlic, cardiovascular, antioxidant.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivos específicos	10
3 REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 Perspectiva histórica do alho	11
3.2 Composição do alho.....	11
3.2.1 Alicina	12
3.2.2 Formas de consumo do alho	13
3.2.3 Metabolismo e biodisponibilidade do alho	15
3.2.4 Atividade antioxidante e antiinflamatória	15
3.3 Doenças cardiovasculares	16
3.3.1 Principais doenças cardiovasculares	17
3.3.2 Fatores de Risco.....	20
3.3.3 Uso de produtos naturais na prevenção e tratamento de DCVs	22
4 METODOLOGIA	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) se tratam de enfermidades que modificam o funcionamento do sistema circulatório e são a principal causa de morte no mundo, levando cerca de 17,9 milhões de vidas a cada ano. As DCVs compreendem um grupo de distúrbios do coração e dos vasos sanguíneos e incluem doenças coronárias, doenças cerebrovasculares, doenças cardíacas reumáticas e outras condições. Mais de quatro em cada cinco mortes por DCV são devido a ataques cardíacos e derrames, e um terço dessas mortes ocorre prematuramente em pessoas com menos de 70 anos de idade (WHO, 2022).

A etiologia das DCVs é multifatorial, mas sabe-se que existem fatores de risco, tais como o tabagismo, sedentarismo, estresse, hereditariedade, obesidade, diabetes, dislipidemia, destacando-se a hipertensão arterial como um dos fatores mais importantes (MENDIS *et al.*, 2011).

Estudos populacionais estimam que 32,5% da população brasileira é hipertensa sendo a prevalência maior com a progressão da idade. Além de o seu alto índice de ocorrência, estão associados ao risco as complicações cardiovasculares, visto que a hipertensão desencadeia alterações patológicas nos vasos sanguíneos e no coração (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Ainda que as últimas décadas apresentem uma melhora significativa no estilo de vida populacional, ainda há o estabelecimento das doenças cardiovasculares como sendo a principal causa de morte, assim, a busca por estratégias preventivas apresenta um importante meio de modificação destes números de acometimentos desta enfermidade e dos óbitos desencadeados por ela (VARSHNEY; BUDOFF, 2016).

Sabe-se que entre os fatores que desempenham uma função importante no início e na progressão das enfermidades cardiovasculares, estão os fatores dietéticos. Além de uma alimentação saudável e equilibrada, o consumo de determinados produtos naturais pode trazer benefícios no que se refere a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. Nesse sentido, o alho apresenta-se como um alimento que sempre esteve, desde os períodos mais antigos da história, associado a benefícios cardiovasculares (ZHU *et al.*, 2018; BANERJEE; MAULIK, 2002).

A espécie *Allium sativum* L. (Liliaceae), com nome popular alho, pertence à família das Liliáceas e tem sua origem Ásia Central, é cultivada em diversos países e amplamente conhecida no Brasil. Além de ser um ingrediente de elevada importância na culinária e economicamente acessível, o alho é rico em compostos organosulfurados, os quais são responsáveis pelas suas propriedades bioativas e possui uma alta concentração de fitoquímicos terapêuticos localizados nos bulbos (HEIZMANN, 2001).

Diversos trabalhos científicos ao longo das últimas décadas têm investigado a utilização do alho na prevenção e tratamento de distúrbios cardiovasculares. Com isso, o objetivo do presente estudo é revisar os principais efeitos do alho sobre o sistema cardiovascular que têm sido apontados em tais estudos e compreender os mecanismos de ação envolvidos no desempenho de suas potenciais atividades cardiovasculares.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão da literatura acerca dos principais efeitos do alho sobre o sistema cardiovascular.

2.2 Objetivos específicos

- Detalhar quais são as atividades cardiovasculares induzidas pelo alho.
- Verificar a quais constituintes químicos estão associados os benefícios cardiovasculares do alho.
- Verificar os mecanismos pelos quais o alho exerce suas atividades cardiovasculares.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Perspectiva histórica do alho

As primeiras referências do alho são encontradas em tabuletas de argila sumérias que datam de 2600-2100 a.C. No Egito, o alho era um remédio importante, de modo que era listado no texto médico *Codex Ebers*, de 1550 a.C., e era muito utilizado pela classe trabalhadora que lidava com trabalhos mais pesados. Há evidências também da utilização do alho nos jogos olímpicos da Grécia, em que o utilizavam como uma forma de aumentar a resistência dos atletas. Na medicina chinesa antiga também há relatos da utilização do alho. O alimento era utilizado para ajudar na respiração e na digestão, principalmente na diarreia e vermes. Na Índia, as três antigas tradições médicas, isto é, *Tibbi*, *Unani* e *Ayurveda*, utilizaram intensamente o alho como elemento central da eficácia curativa das plantas. O principal texto médico indiano, intitulado *Charaka-Samhita*, recomenda o alho no tratamento de doenças cardíacas e artrite. Em outro livro médico antigo, de 300 d.C., no *BowerManuscript*, tem-se que o alho era utilizado para fadiga, doenças parasitárias, distúrbios digestivos e até mesmo lepra (LAWSON, 1998; BANERJEE; MAULIK, 2002).

Com o renascimento, deu-se cada vez mais atenção ao uso do alho na Europa. Um médico muito importante do século XVI, chamado Pietro Mattiali de Siena, receitava alho para distúrbios digestivos, infestação por vermes e distúrbios renais, como também para ajudar a mãe durante um trabalho de parto complicado. Já na Inglaterra o alho era empregado na dor de dente, constipação, hidropisia e peste (BANERJEE; MAULIK, 2002).

Diante disso, na era moderna os pesquisadores têm buscado validar muitas dessas propriedades, sobretudo em termos dos componentes ativos, seus mecanismos de ação e os potenciais benefícios como suplementos alimentares (BANERJEE; MAULIK, 2002).

3.2 Composição do alho

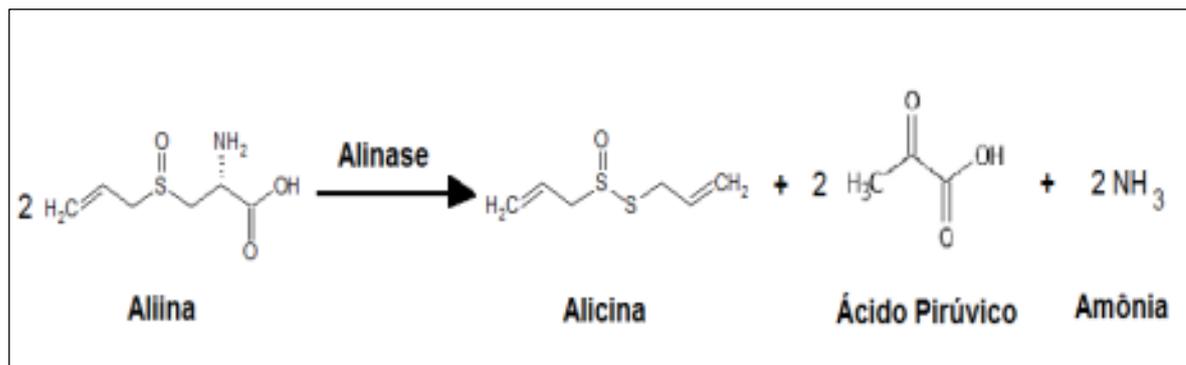
O alho pertence à família *Amaryllidaceae* que é conhecida por seu histórico nutricional e uso medicinal. Sua composição química é complexa, possuindo 67,5% de umidade, 7% de proteína, menos de 1% de lipídio, 23,9% de carboidratos e 4,3% de fibras (UNICAMP, 2011). O alho também contém um total de 17 aminoácidos, incluindo todos os essenciais, altos níveis de saponinas, fósforo, potássio, enxofre,

zinco, níveis moderados de selênio e vitaminas A e C, e baixos níveis de cálcio, magnésio, sódio, ferro, manganês e vitaminas do complexo B. Destaca-se também o alto teor fenólico que o alho possui (VINSON *et al.*, 2001).

3.2.1 Alicina

A alicina é o principal composto responsável pelo odor característico do alho esmagado. No bulbo de alho intacto, quase todo o enxofre está contido sob a forma de aliina, o que representa 1% da composição. Além da aliina, o alho também apresenta enzima aliinase, que ao ser picado ou esmagado, essa enzima é ativada e atua na aliina para produzir alicina (Figura 1) (BRACE, 2002; BANERJEE; MAULIK, 2002). Estima-se que o potencial natural de formação da alicina é de aproximadamente 2,5 – 6,6 µg/g de aliina (MAJEWSKI, 2014).

Figura 1 - Reação de formação da alicina



Fonte: Visani, 2017.

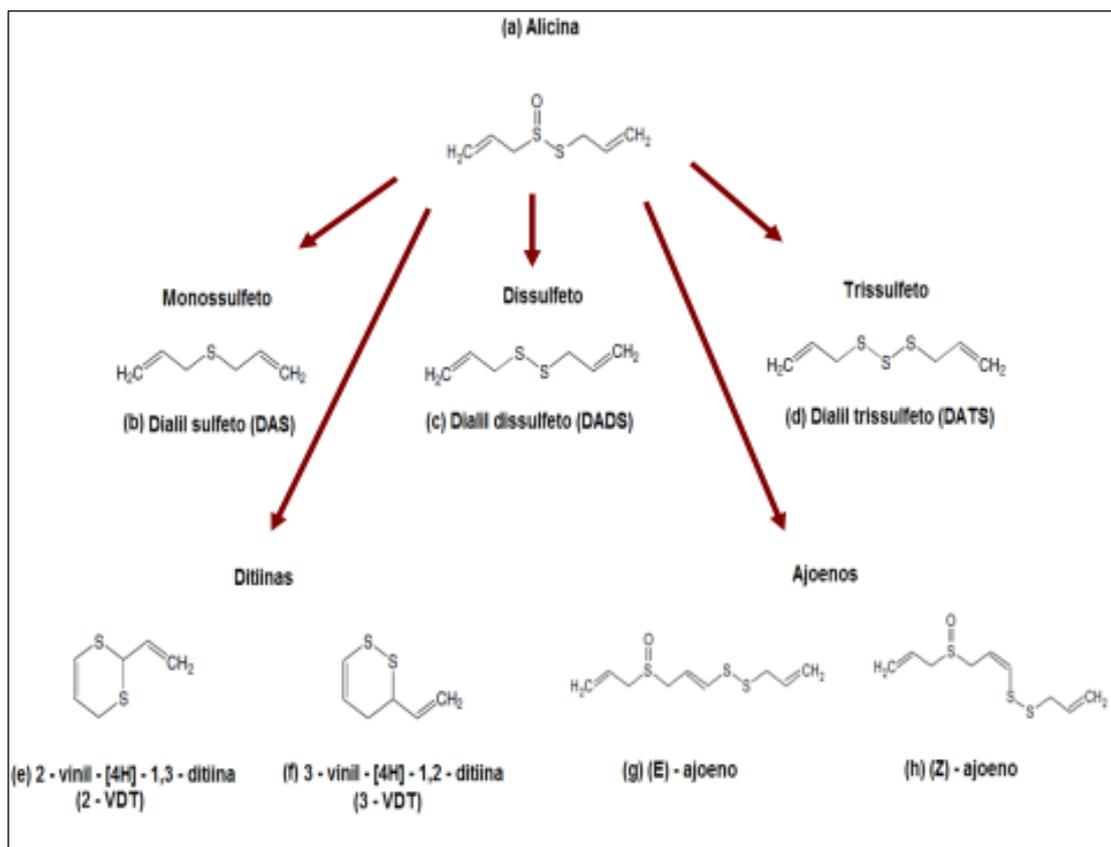
A alicina foi isolada pela primeira vez em 1944, se tratando de um líquido incolor oleoso e com odor e alta propriedade bactericida, até contra bactérias resistentes a penicilina (CAVALLITO & BAILEY, 1944). Já sua fórmula química, foi descoberta 3 anos depois, em 1947, que também foi o ano em que a aliina foi isolada (PETROVSKA & CEKOVSKA, 2010).

Segundo Miron et al (2010) a alicina possui efeitos anticancerígenos, pois acredita-se que este composto possa induzir a apoptose em células cancerígenas através de modificação oxidativa em grupos celulares sulfidríla. Já a aliina também é descrita como antioxidante, anti-inflamatória e anti-microbiana.

Ainda que a alicina seja entendida como a principal responsável pelos benefícios a saúde que o alho proporciona, trata-se de um composto muito instável que a temperatura ambiente ou sob aquecimento se converte em uma variedade de

outros compostos organosulfurados, mais estáveis e alguns dos quais também são aromáticos (BRACE, 2002; VISANI, 2017). A Figura 2 abaixo apresenta alguns dos compostos derivados da alicina. Ressalta-se que um desses compostos, os ajoenos, tratam-se de compostos voláteis com poderosas propriedades bioativas. Segundo Martins et al., (2016) os ajoenos são responsáveis pela inibição da agregação plaquetária, promovendo a dissolução de coágulos e protegendo o organismo do risco de doenças cardiovasculares. Tais aspectos cardiovasculares serão melhor comentados no decorrer do presente trabalho.

Figura 2 – Compostos derivados da degradação da alicina



Fonte: Visani, 2017.

3.2.2 Formas de consumo do alho

O alho pode ser consumido como vegetal cru ou processado como óleo e extrato em pó. Entre os métodos de fabricação de produtos de alho, estão esmagamento, fatiamento, liofilização, aquecimento, imersão, maceração e destilação a vapor. Destaca-se que tais métodos produzem alterações na composição química do alho e, conseqüentemente no teor de compostos bioativos presentes no alho. O Quadro 1 abaixo ilustra esse aspecto.

Quadro 1 - Propriedades químicas do alho segundo o método de processamento.

Modelo	Método de processamento	Compostos químicos
Óleo de alho	Destilação a vapor	Polissulfetos de dialil
Macerado de óleo	Imersão de alho em óleo vegetal	Compostos de enxofre, ajoenes e vinilditiínas
Alho preto	Aquecimento do alho a temperatura de 70-80 °C durante meses e alta umidade	Derivado de produtos da reação de Maillard e compostos polifenólicos
Extrato de alho envelhecido	Imersão de alho em mistura de água e etanol por período superior a 10 meses	S-alilcisteína (SAC), S-alilmercaptocisteína, aliina e selênio

Fonte: Ribeiro *et al.*, 2021.

Tem-se que a formação de alicina é uma das características-chaves quando se fala em processamento do alho pois a enzima alinase responsável pela conversão da aliina em alicina é inativada pelo calor. Desse modo, o extrato aquoso do alho tratado termicamente contém principalmente aliina. Já no caso do alho em pó, que consiste em um alho simplesmente desidratado e pulverizado, a composição, sobretudo a atividade de alinase idêntica à do alho fresco, todavia, a temperatura de desidratação não deve exceder 60°C, acima da qual a alinase é inativada (BANERJEE; MAULIK, 2002; RIBEIRO *et al.*, 2021).

Segundo Banerjee&Maulik (2002) o homogeneizado de alho cru é a forma mais comum de consumo de alho e por esse motivo é a principal preparação de alho submetida a estudo científico, entretanto o extrato de alho envelhecido, também conhecido como AGE proveniente do inglês *agedgarlicextract*, é amplamente estudado. O processo que origina o AGE conduz a uma perda significativa de alicina e a um aumento da atividade de determinados compostos mais novos, que como citado no quadro anteriormente apresentado são: S-alilcisteína (SAC), S-alilmercaptocisteína, aliina e selênio. Tais compostos são estáveis, altamente biodisponíveis e significativamente antioxidantes.

No caso do uso medicinal, o óleo de alho preparado por meio do processo de destilação a vapor é o mais empregado. Uma preparação comercial comum de óleo de alho apresenta dissulfeto de dialil (DADS, 26%), trissulfeto de dialil (DATS, 19%), trissulfeto de alil metil (15%), dissulfeto de alil metil (13%), tetrassulfeto de dialil (8%), aliltetrassulfeto de metila (6%), trissulfeto de dimetila (3%), sulfeto de penta (4%) e sulfeto de hexa (1%). Quanto ao óleo de alho macerado em óleo, ele contém

vinil-ditiínas e ajoenes. Já o óleo de alho extraído com éter (óleo essencial) contém nove vezes mais vinil-ditiínas (5,7 mg/g) e sulfetos de alila (1,4 mg/g) e quatro vezes mais ajoenes (0,4 mg/g) (LAWSON, 1998).

3.2.3 Metabolismo e biodisponibilidade do alho

A dosagem recomendada para o uso terapêutico do alho deve ter potencial de biodisponibilidade de alicina suficiente, o que significa de 2 a 4 g de alho cru esmagado como dose diária ou 7,2 g de extrato de alho envelhecido ou um comprimido de alho em pó seco duas a três vezes por dia (LAWSON et al., 2018; EL-SABER BATIHA, 2020). Segundo a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, o alho é considerado seguro para os seres humanos. Entretanto, alguns efeitos colaterais podem ser verificados com a ingestão de altas doses por um indivíduo sensível, entre eles agitação gástrica, insônia, vômitos, azia, tontura, diarreia, taquicardia, náusea, distensão abdominal, rubor, dor de cabeça, hipotensão ortostática leve, sudorese, odor corporal ofensivo e flatulência. Entende-se que a toxicidade pode ser decorrente da reação entre a alicina e os tióis celulares (resíduos de glutatona ou cisteína) nas células (EL-SABER BATIHA, 2020).

Em estudo realizado com ratos, por Liu *et al.* (2019) concluiu-se que os compostos organossulfurados do alho parecem ser metabolizados no trato intestinal, quando a alicina é liberada da aliina e se liga à cistina da dieta proteica, formando S-alilmercaptocisteína. O metabolismo secundário acontece no fígado (oxidação e redução), em que metabólitos da alicina (E-ajoeno, 2-etenil-4H-1, 3-ditiina e dissulfeto de dialila) estão disponíveis no sangue e são excretados pela urina e fezes, 72h após a ingestão de alho. Além disso, é metabolizado nos eritrócitos, uma vez que a S-adenosilmetionina (SAM) e a S-adenosilhomocisteína (SAH) parecem catalisar as reações envolvendo o alilmercaptano.

3.2.4 Atividade antioxidante e antiinflamatória

A presença de flavonóides, saponinas, alguns micronutrientes essenciais e macronutrientes nas preparações de alho podem atuar sinergicamente no exercício de seu potencial antioxidante pela eliminação de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). Esta propriedade antioxidante está envolvida na proteção da oxidação do ácido desoxirribonucleico (DNA), lipídios e proteínas por ROS, que desempenha um papel importante em várias doenças, incluindo envelhecimento, câncer,

inflamação e neurodegeneração. Destaca-se que a forma de preparação é um aspecto importante no que se refere a atividade antioxidante. Extratos de alho apresentaram maior potencial antioxidante do que o alho fresco e outras preparações de alho, o que pode ser devido à presença de compostos organossulfurados solúveis em água, como SAC e SAMC, conhecidos por um grande potencial antioxidante.

Alguns dos potenciais benefícios da propriedade antioxidante do extrato de alho incluem efeito anti-inflamatório por inibir a ativação induzida pelo estresse oxidativo do fator nuclear- κ B (NF- κ B), que é o principal fator de transcrição envolvido na expressão de enzimas pró-inflamatórias como o óxido nítrico Sintase (NOS) e ciclooxigenase-II. Os compostos organossulfurados presentes no alho são os potentes antioxidantes que também ajudam a estimular as enzimas antioxidantes no fígado.

A propriedade antioxidante também desempenha um papel importante no efeito anticancerígeno, uma vez que inibe os radicais livres e os danos no DNA mediados por mutações. Além disso, o extrato de alho envelhecido mostrou ter efeitos radioprotetores, protegendo contra a radiação ionizante e danos ao DNA induzidos pela luz UV.

3.3 Doenças cardiovasculares

Doenças cardiovasculares (DCV) designa um termo genérico que compreende todas as alterações patológicas que afetam o coração e/ou os vasos sanguíneos, incluem predominantemente doenças coronárias e isquêmicas do coração, trombose venosa ou arterial profunda e doença cerebrovascular. Trata-se da principal causa de morbidade e mortalidade e no mundo, com cerca de 17,9 milhões de mortes ao ano, número esse que é 3 vezes maior que aquele correspondente as mortes causadas por doenças infecciosas, incluindo HIV/AIDS, tuberculose e malária combinadas (WHO, 2022). Esse número representa 31% de todas as mortes no globo, em que ataques cardíacos e derrames constituem 85% de todas as mortes desse total (DEATON et al., 2011).

Em contraste com os países desenvolvidos, onde a mortalidade por DCV diminuiu nas últimas décadas, a incidência de mortalidade por DCV está aumentando em países de baixa e média renda, com uma estimativa de mais de 75% das mortes no mundo (FLORA et al., 2019). Isso se verifica, pois nesses países

o impacto das DCV é maior devido à escassez de recursos financeiros e de profissionais com experiência em prevenção e manejo de DCV.

A maioria das DCV é primariamente de origem aterosclerótica, que surge devido à deposição de substâncias gordurosas (ateroma) ao longo de um período de tempo, no interior das artérias, levando à obstrução da circulação sanguínea (FROSTEGÅRD, 2013). Tal obstrução no fornecimento de sangue ao coração ou ao cérebro pode causar infarto do miocárdio com risco de vida ou acidente vascular cerebral, respectivamente. Além disso, uma série de outros fatores também contribui para a progressão das DCV, classificadas em fatores de risco não modificáveis e modificáveis. Os riscos não modificáveis incluem idade, sexo e causas genéticas, enquanto hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo, dieta pobre e obesidade são importantes fatores de risco modificáveis predisponentes (FLORA et al., 2019). O Quadro 2 apresenta esses fatores.

Quadro 2 - Fatores de risco que contribuem para doenças cardiovasculares

Principais fatores de risco modificáveis	Outros fatores de risco modificáveis
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta não saudável • Hipertensão • Diabetes • Dislipidemia • Obesidade • Inatividade física 	<ul style="list-style-type: none"> • Saúde mental • Estresse psicossocial • Baixo status socioeconômico • Fumar • Consumo de álcool • Uso de certos medicamentos
Fatores de risco não modificáveis	Fatores de risco recentemente identificados
<ul style="list-style-type: none"> • Idade • Gênero • Etnia • Fatores genéticos/hereditários 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis elevados de homocisteína no sangue • Marcadores inflamatórios (Proteína C-reativa)

Fonte: FLORA et al., 2019.

3.3.1 Principais doenças cardiovasculares

Uma série de DCVs que incluem doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, doença arterial periférica e tromboembolismo venoso podem prejudicar significativamente a saúde e o estilo de vida, se não tratada oportuna e adequadamente. Tais doenças serão melhor comentadas a seguir.

De todas as DCV, a doença arterial coronariana ou doença cardíaca coronária (DAC) é a causa mais prevalente e principal de mortes em todo o mundo. Estima-se que quase 1 em cada 5 mortes no mundo desenvolvido seja devido a DAC

(CASSAR et al., 2009). Caracteriza-se predominantemente pela formação de uma placa (constituída de colesterol, depósitos de gordura, células macrofágicas, cálcio e tecido conjuntivo fibroso) na parede arterial interna, que estreita ou bloqueia as artérias coronárias, com redução de sua elasticidade. Este fenômeno é referido como aterosclerose e afeta significativamente as funções cardíacas. A presença dessas placas pode restringir o fornecimento de sangue rico em oxigênio para os músculos cardíacos, levando à angina do peito, que é uma síndrome clínica causada por isquemia miocárdica; um desequilíbrio entre a oferta de oxigênio do miocárdio e o consumo de oxigênio do miocárdio (FIORANELLI et al., 2018).

A angina do peito é o sintoma mais comum da DAC e caracteriza-se por dor torácica, desconforto ou sensação de queimação no esterno devido a uma obstrução ou espasmo da artéria coronária. A angina não leva à necrose miocárdica, no entanto, o estreitamento da artéria devido à deposição de placa, ao longo de um período, pode limitar completamente o fornecimento de sangue ao miocárdio, levando à destruição das células miocárdicas. Isso pode resultar em infarto do miocárdio, que pode ser fatal. Além disso, sob a influência do estresse de cisalhamento, a placa aterosclerótica pode se romper, permitindo que as plaquetas formem um trombo no local da ruptura. A formação do trombo pode ocluir a artéria e bloquear completamente ou diminuir o fluxo de sangue, o que também pode levar a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (WEE et al., 2015).

O Eletrocardiograma (ECG) é considerado a base para o diagnóstico e prognóstico das síndromes agudas e crônicas relacionadas à DAC. Os fatores de risco tradicionais para DAC incluem colesterol LDL elevado, colesterol HDL baixo, hipertensão, diabetes, obesidade e tabagismo. No entanto, esses fatores de risco são modificáveis por meio de mudanças no estilo de vida e monitoramento regular do nível de colesterol e glicemia, além de garantir um tratamento adequado com medicamentos para os fatores de risco que estão além da faixa aceitável (FLORA et al., 2019).

As doenças cerebrovasculares representam um amplo espectro de distúrbios que afetam a vasculatura cerebral e a circulação sanguínea relacionada, levando a um comprometimento temporário ou permanente das funções cerebrais. É causada principalmente por isquemia ou sangramento de um ou mais vasos sanguíneos cerebrais. Em termos gerais, quatro condições patológicas constituem a doença

cerebrovascular - acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório (AIT), hemorragia subaracnóidea e demência vascular (REA, 2015).

O Tromboembolismo Venoso (TEV) é uma doença vascular de origem multifatorial e resulta em duas condições patológicas principais: Trombose Venosa Profunda (TVP) e Embolia Pulmonar (EP). É a terceira causa mais comum de mortalidade cardiovascular após doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral. O TEV afeta aproximadamente 0,7 a 1,4 pessoas por 1.000 pessoas na população geral e é comumente observado em pessoas acima de 55 anos.

A trombose se caracteriza pela formação de um coágulo sanguíneo (trombo), dentro de um vaso sanguíneo, que obstrui o fluxo sanguíneo normal no sistema circulatório. O desenvolvimento de trombos em veias profundas e grandes da pelve ou membros inferiores é definido como TVP (FLORA et al., 2019). Já a embolia pulmonar, refere-se a uma condição aguda e potencialmente fatal. Ocorre quando um trombo com origem no sistema venoso (comumente, veias profundas das pernas ou pelve) se rompe (formando um êmbolo), flui para os pulmões e se aloja em uma das artérias pulmonares. Isso prejudica o fluxo sanguíneo e facilita o aumento da pressão para o ventrículo cardíaco direito. Portanto, a EP pode ser considerada uma consequência da TVP. A EP é difícil de diagnosticar devido a um amplo espectro de sintomas inespecíficos que são semelhantes a muitas outras condições cardiovasculares, como falta de ar, dor no peito, tontura ou ataque cardíaco (CORRIGAN; PRUCNAL; KABRHEL, 2016).

A Doença Arterial Periférica (DAP) trata-se de uma condição patológica subdiagnosticada e pouco compreendida, embora se estime que a DAP afete mais de 200 milhões de indivíduos em todo o mundo. Além disso, também foi relatado que 14% da população acima de 70 anos sofre de DAP, com prevalência igual entre homens e mulheres. A DAP geralmente envolve o desenvolvimento de aterosclerose na aorta abdominal, artérias ilíacas e das extremidades inferiores que obstruem a circulação sanguínea nos membros, principalmente nas pernas. Isso resulta em claudicação (dor e desconforto ao caminhar), câibras nos músculos do quadril e da panturrilha, fadiga, úlceras isquêmicas ou gangrena. Diabetes mellitus, hiperlipidemia e hipertensão são considerados fatores de risco comuns para DAP. O tabagismo também esteve intimamente associado à DAP. Além disso, um alto nível de homocisteína também está associado ao desenvolvimento de PAD (CRIQUI&BOYANS, 2015).

3.3.2 Fatores de Risco

Embora o desenvolvimento de DCV possa afetar substancialmente o bem-estar normal de um indivíduo, sua progressão pode ser amplamente revertida pela determinação e tratamento dos fatores de risco associados. Essa compreensão pode ser altamente benéfica tanto nas etapas da prevenção secundária (diagnóstico precoce), quanto na elaboração do tratamento (KARUNATHILAKE *et al.*, 2018).

O envelhecimento é o fator mais importante que afeta a saúde cardiovascular. Seu impacto nas DCV pode ser avaliado pelo fato de que o risco de morbidade cardiovascular aumenta cerca de 10 vezes, entre os 50 e os 80 anos de idade. O envelhecimento resulta em um aumento do estresse oxidativo e uma redução no comprimento dos telômeros, causando danos ao DNA, juntamente com divisão celular prejudicada e senescência dos tecidos cardiovasculares. Esses fatores afetam muito os processos metabólicos, a integridade da vasculatura e os mecanismos de reparo cardiovascular que tornam os tecidos cardiovasculares vulneráveis a danos. Além disso, o envelhecimento tem um efeito notável no sistema arterial e no coração, os quais desempenham um papel importante no desenvolvimento de DCV(LAKATTA *et al.*, 2003). Em se tratando do gênero, embora as DCV sejam a principal causa de morte em homens e mulheres, está bem estabelecido que os homens são mais propensos a DCVs, enquanto há um atraso no início de DCVs em mulheres(FLORA *et al.*, 2019).

A hipertensão arterial é considerada uma das principais causas subjacentes ao aparecimento de quase todas as DCVs, que incluem DAC, hipertrofia ventricular esquerda, valvopatias, fibrilação atrial, aterosclerose e acidente vascular cerebral. A hipertensão é resultado de uma disfunção nos vasos sanguíneos que pode ser devido à calcificação ou perda de elastina (causando redução da elasticidade), além da incapacidade das células musculares lisas de se contraírem ou relaxarem. A incidência de hipertensão arterial aumenta com a idade e estima-se afetar 65% das pessoas com idade superior a 60 anos. Estima-se também que globalmente 54% dos acidentes vasculares cerebrais e 47% das doenças coronarianas é resultado da hipertensão (HAJJAR&KOTCHEN, 2003).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde em adultos, uma pressão arterial sistólica e diastólica de pelo menos 140 mmHg e 90 mmHg respectivamente define um estado de pressão arterial elevada. Uma elevação de 20 mmHg na pressão arterial sistólica pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca em 50%.

Segundo Haider et al. (2003) o tratamento anti-hipertensivo reduz o risco de acidente vascular cerebral e doença coronariana em 40% e 16%, respectivamente.

Como importante fator de risco também, está a hiperlipidemia, que se refere presença de um nível anormalmente alto de lipídios (como colesterol e triglicerídeos) no sangue. Pode ser consequência de um estilo de vida sedentário, tabagismo ou consumo de uma dieta rica em gorduras saturadas e colesterol. Diabetes, hipotireoidismo e obesidade também são importantes fatores causadores. Além disso, pacientes com hipercolesterolemia familiar (um distúrbio genético) são mais propensos a desenvolver hiperlipidemia em idade precoce. O início da aterosclerose devido à hipercolesterolemia familiar ocorre já na primeira década de vida e resulta em exposição ao longo da vida ao aumento dos níveis de LDL, o que leva à doença coronariana prematura e morte, quando não tratada. A forma heterozigótica de hipercolesterolemia familiar resulta em doença coronariana antes dos 60 anos, enquanto a forma homozigótica pode levar à doença coronariana aos 20 anos, com expectativa de vida de aproximadamente 30 anos (VARGHESE, 2014). Pessoas com colesterol alto têm aproximadamente o dobro do risco de doenças cardíacas do que pessoas com níveis mais baixos, mas muitos desconhecem sua condição porque não há sintomas. Os níveis de colesterol total fisiologicamente desejáveis são de até 200 mg/dL e estima-se que um aumento no colesterol total em homens de 200 para 240 mg/dL resulta em um aumento de três vezes nas mortes por doenças cardíacas (MOZAFFARIAN, 2016).

Tem-se que o Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 também se caracteriza como um fator de risco para o desenvolvimento de DCV. O Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 é um distúrbio metabólico, caracterizado pela resistência à insulina e comprometimento das células beta que leva à hiperglicemia. É uma das doenças crônicas mais predominantemente existentes no mundo e sua incidência está em rápido e progressivo aumento. Nas últimas três décadas, a carga global de diabetes aumentou acentuadamente de 30 milhões para mais de 400 milhões atualmente (LEON & MADDOX, 2015).

Tem sido amplamente relatado que, em contraste com pacientes não diabéticos, adultos com diabetes apresentam uma probabilidade 2 a 4 vezes maior de desenvolver doença coronariana, tornando o DM tipo 2 um fator de risco importante e independente para o desenvolvimento de DCV. A mortalidade por acidente vascular cerebral também é aumentada em quase 3 vezes quando os

pacientes com diabetes são comparados com aqueles sem diabetes. Além disso, as DCV em pacientes diabéticos apresentam um prognóstico consideravelmente ruim para a sobrevivência em comparação com pacientes com DCV sem diabetes. Em geral, os pacientes com DM tipo 2 também são propensos a outros fatores de risco cardiovascular clássicos existentes, como hiperlipidemia, hipertensão e obesidade, que podem aumentar significativamente o risco de desenvolver DCV (ROSA *et al.*, 2018).

Por fim, destaca-se a obesidade como um importante fator de risco. A obesidade é um distúrbio metabólico crônico, que atingiu proporções epidêmicas globalmente não apenas em adultos, mas também em crianças população também, nas últimas duas décadas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, 39% da população global acima de 18 anos tem excesso de peso e, destes, 13% são obesos (CSIGE *et al.*, 2018). Uma ampla gama de estudos clínicos e epidemiológicos identificou a obesidade como um fator de risco independente para uma série de DCVs que incluem doença coronariana, hipertensão, doença cerebrovascular, fibrilação atrial, aterosclerose e parada cardíaca súbita. McGill *et al.* (1995) relataram que o excesso de peso corporal, especialmente o acúmulo de gordura na região abdominal, pode acelerar a progressão da aterosclerose que pode passar despercebida por décadas antes que a primeira manifestação clínica da DCV apareça.

3.3.3 Uso de produtos naturais na prevenção e tratamento de DCVs

Atualmente, as estratégias comuns de tratamento de DCVs têm dependido em grande parte de estatinas hipolipemiantes e anticorpos monoclonais PCSK9. No entanto, alguns pacientes não respondem bem a essas terapias tradicionais, apresentando efeitos adversos, como reação gastrointestinal, hipercalemia e arritmias. Por outro lado, o aumento da conscientização pública e do interesse científico tem direcionado a pesquisa para o papel dos produtos naturais na promoção da saúde e no tratamento de diversas doenças, incluindo as doenças cardiovasculares. Diversos estudos têm apresentado evidências de que alguns produtos naturais antioxidantes podem ser uma alternativa segura e eficaz para a prevenção e tratamento de DCVs (ZHOU *et al.*, 2021).

Os produtos naturais são ricos em fibras alimentares, polifenóis, vitaminas, minerais e outros componentes benéficos, e possuem diversas bioatividades, como antioxidante, anti-inflamatório, anticancerígeno, antidiabético, antiobesidade,

hepatoprotetor, imunorregulador, antibacteriano e cardiovascular. Isso se dá porque esses nutrientes dietéticos presentes nos alimentos comportam-se como antioxidantes que diminuem o estresse oxidativo através da eliminação de radicais livres (RAO, 2002). Evidências crescentes sugerem que a oxidação estresse desempenha um papel significativo na fisiopatologia da DCV e, portanto, natural os produtos desempenham um papel importante para sua prevenção e controle (HAMILTON *et al.*, 2004).

Estudos epidemiológicos constataram que as pessoas que consomem mais frutas, vegetais, chás, cereais e nozes apresentam menor risco de DCV, e os antioxidantes nesses produtos naturais foram considerados os principais contribuintes (LULE *et al.*, 2019; BITOK&SABATÉ, 2018; ZHAO *et al.*, 2017). Além disso, pesquisas experimentais mostraram que alguns produtos naturais antioxidantes e seus compostos ativos podem prevenir e tratar DCVs por meio de diferentes mecanismos de ação (SHANG *et al.*, 2019). Alguns ensaios clínicos também têm fornecido evidências humanas mais confiáveis sobre alguns produtos naturais antioxidantes para a prevenção e tratamento de DCV (AZIMI *et al.*, 2016; PELUSO *et al.*, 2018).

Desse modo, segundo Shukla *et al.* (2010) considerando os principais benefícios, ampla disponibilidade e uso, baixa toxicidade e melhor tolerabilidade, produtos naturais amigáveis ao sistema cardiovascular podem ser usados como adjuvantes terapêuticos nas DCV.

4 METODOLOGIA

Esta pesquisa é uma revisão bibliográfica realizada através de consulta em artigos científicos nacionais e internacionais utilizando dados obtidos a partir do levantamento bibliográfico nos bancos de dados Pub Med e Periódico Capes. A pesquisa foi realizada durante o período de Maio de 2022 a Julho de 2022, selecionando produções acadêmicas com o tema abordado publicada entre os anos de 2012 a 2022.

Foram utilizados como palavras-chave: Alho (Garlic) e Atividade cardiovascular (cardiovascular activity). Foram selecionados após análise de estudos os que apresentavam em seu título e/ou resumo com abordagem do assunto.

Utilizaram-se como critério de inclusão todos os estudos em humanos (ensaios clínicos) e animais, em inglês, avaliando o efeito do alho em distúrbios cardiovasculares entre pacientes com dislipidemia, hipertensão ou doença cardiovascular. Foram excluídos estudos apenas com abordagens *in-vitro*, revisões, meta-análises, teses, dissertações, dados inéditos e carta ao editor.

Extração de dados e desfecho: material estudado, fitoquímica, abordagem do estudo, modelo biológico/espécie, efeitos, atividade funcional. Todos os dados foram extraídos, seguindo as informações selecionadas e as etapas citadas anteriormente.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Cabe destacar inicialmente, que os efeitos do alho nas doenças cardiovasculares têm sido objeto de estudo desde a década de 1960. Na década de 70, o alho cru começou ser estudado, pois ficou evidente que a maior parte das pessoas que consumiam regularmente grandes quantidades de alho apresentavam baixos níveis de colesterol. O único problema com esses estudos foi que as dosagens necessárias para obter esses efeitos eram relativamente altas (7 a 28 cravos/dia). Além disso, tinha-se também que a porcentagem de constituintes ativos no alho fresco pode variar por um fator de 10 (AGARWAL, 1996; RAHMAN, 2001).

Numa perspectiva mais recente, numerosos estudos vêm confirmando a capacidade do alho de melhorar parâmetros associados a doenças cardiovasculares. Por meio do levantamento realizado no presente trabalho, foram encontrados 5479 estudos envolvendo alho e atividades cardiovasculares, sendo 23 estudos selecionados para esta revisão de acordo com os critérios anteriormente mencionados.

Tabela 1 - Detalhamento dos artigos selecionados.

Material Estudado	Fitoquímica	Abordagem do estudo	Modelo Biológico/ Espécie	Efeitos	Atividade Funcional	Referência
Extrato de alho envelhecido (AGE)	-	in-vivo	Humanos	Inibe a progressão do CAC, reduz IL-6, níveis de glicose e pressão arterial	Aumento da produção de NO/ Inibição do processo de aterosclerose/ Propriedades antioxidantes	WLOSINSKA <i>et al.</i> , 2020
Extrato de alho envelhecido (AGE)	-	in-vivo	Ratos	Redução do risco cardiovascular induzido pela síndrome metabólica	Propriedades antioxidantes	PÉREZ-TORRES <i>et al.</i> , 2016

Alho em pó	-	in-vivo	Humanos	Diminuição da LDL oxidada, homocisteína e triglicerídeos	Propriedades anti-inflamatórias	ASGHARPOUR <i>et al.</i> , 2021
Alho preto envelhecido (ABG)	-	in-vivo	Humanos	Redução pressão arterial diastólica	Propriedades antioxidante/ Melhora na vasodilatação e níveis de iNOS e eNOS	VALLS <i>et al.</i> , 2022
Cápsulas de alho	-	in-vivo	Humanos	Redução da agregação plaquetária	Inibição da ciclooxigenase; aumento do nível de AMPc; supressão do metabolismo do cálcio em plaquetas e aumento de óxido nítrico	Fakhar&Tayer., 2012
Extrato de alho	-	in-vivo	Humanos	Modifica favoravelmente os biomarcadores endoteliais associados ao risco cardiovascular	Propriedades antioxidantes	SZULIŃSKA <i>et al.</i> , 2018
Extrato de alho envelhecido (AGE)	-	in-vivo	Humanos	Redução da pressão arterial	Propriedades anti-inflamatórias e melhora da microbiota intestinal	RIED <i>et al.</i> , 2018
Extrato de alho envelhecido	-	in-vivo	Humanos	Redução risco de doença	Propriedades antioxidantes	WLOSINSKA <i>et al.</i> , 2021

(AGE)				cardiovascular		
Extrato de alho envelhecido (AGE)	-	in-vivo	Humanos	Redução da pressão arterial periférica e central	Propriedades antioxidantes	RIED <i>et al.</i> , 2016
Cápsulas de alho	-	in-vivo	Humanos	Redução da agregação plaquetária	Inibição da ciclooxigenase; aumento do nível de AMPc; supressão do metabolismo do cálcio em plaquetas e aumento de óxido nítrico	
Extrato de alho	-	in-vivo	ratos	Redução da pressão arterial e da hipertrofia cardíaca	Propriedades antioxidantes; controle da Na ⁺ / K ⁺ ATPase e níveis de Ca ²⁺	GOMAA <i>et al.</i> , 2018
Alho in-natura	-	in-vivo	Ratos Sprague-Dawley	Prevenção hipertrofia cardíaca	Controle da Na ⁺ / K ⁺ ATPase e níveis de Ca ²⁺	KHATUA <i>et al.</i> , 2017
Alho in-natura	Saponinas totais do alho	in-vivo	Ratos Sprague-Dawley	Efeito antiaterosclerose	Inibição da oxidação; manutenção a homeostase vascular	MIAO <i>et al.</i> , 2020
Extrato de alho envelhecido (AGE)	-	in-vivo	Humanos	Redução LDL e triglicédeos	Redução do estresse nitrosativo; redução da homocisteína plasmática	SEO <i>et al.</i> , 2012
Alho in-natura	Alil metil sulfeto (AMS)	in-vivo	ratos	Controle de complicações cardiovasculares do diabetes	Inibição da ativação plaquetária	MALLADI <i>et al.</i> , 2021
Alho em pó	-	in-vivo	Ratos	Redução da	Aumentar a	VAHIDINIA <i>et al.</i> ,

			Wistar	pressão arterial	atividade da óxidonítrico sintase (NOS)	2015
Extrato de alho	-	in-vitro e in-vivo	Humanos	Benefícios adicionais à saúde à hipercolesterolemia leve	Enriquecimento de ALA no plasma e inibição de AA-LOX	LEUNG <i>et al.</i> , 2019
Alho processado termicamente	-	in-vivo	ratos	Melhora no perfil lipídico	Propriedades antioxidantes	NAJMAN <i>et al.</i> , 2022
Suco de alho	-	in-vivo	Humanos	Melhora perfil lipídico, redução pressão arterial e frequência cardíaca	Propriedades antioxidantes	Ali <i>et al.</i> , 2018
Extrato de alho microencapsulado	-	in-vivo	Humanos	Não houve.	-	Mohammadi <i>et al.</i> , 2022
Alho em pó	-	in-vivo	Humanos	Melhora no perfil lipídico	Propriedades antioxidantes	Zebet <i>et al.</i> , 2018
Extrato de alho envelhecido (AGE)	-	in-vivo	Humanos	Redução do volume da placa coronariana	Propriedades antioxidantes	SHAIKH <i>et al.</i> , 2019
Alho em pó	-	in-vivo	Humanos	Redução fibrinogênio	Propriedades antioxidantes	SOBERNIN <i>et al.</i> 2012

No estudo realizado por Wlosinska *et al.* (2020), utilizou-se extrato de alho envelhecido em experimento controlado, randomizado, duplo-cego, paralelo de centro único em um hospital universitário na Europa com 104 participantes, 46 no grupo ativo e 47 no grupo placebo foram analisados, no qual foi avaliado se o AGE pode influenciar a calcificação da artéria coronária (CAC). Os resultados indicaram que houve uma mudança significativa na progressão do CAC em favor do grupo ativo. Houve também uma diminuição significativa da pressão arterial sistólica no grupo AGE, de uma média de 148 mmHg no início, para 140 mmHg após 12 meses.

No trabalho feito por Pérez-Torres *et al.* (2016), foram estudados os efeitos do AGE na função cardiovascular em um modelo de rato com síndrome metabólica. Na condução do experimento os ratos foram divididos em quatro grupos: (a) ratos controle recebendo solução salina, (b) ratos com síndrome metabólica recebendo solução salina, (c) ratos controle recebendo AGE, (d) ratos com síndrome metabólica

recebendo AGE. Para desenvolver a síndrome metabólica nos ratos foi feita a ingestão de sacarose (30%) na água de beber durante 24 semanas, com isso, houve um aumento nos triglicerídeos, pressão arterial sistólica, insulina, leptina, índice HOMA e produtos finais de glicação avançada. Os resultados indicaram que o uso do AGE retornou esses níveis aos valores do controle. Quanto as demais variáveis estudadas, tem-se que o colesterol e níveis de nitrito/nitrato também foram diminuídos pelo AGE. A função vascular que foi deteriorada pela síndrome metabólica (aumento da vasoconstrução e redução da vasodilatação) melhorou. A resistência vascular coronariana, que também foi aumentada em ratos com síndrome metabólica, o AGE a diminuiu. O desempenho cardíaco não foi modificado pela síndrome metabólica, mas a AGE aumentou. Os autores concluíram que o AGE reduz o risco cardiovascular induzido pela síndrome metabólica por meio de suas propriedades antioxidantes.

O trabalho realizado por Asgharpour *et al.* (2021) tinha como objetivo determinar os efeitos da administração oral de alho em pó no perfil lipídico, inflamação e marcadores cardiovasculares entre pacientes em hemodiálise. Para tal, foi feito experimento randomizado cruzado, duplo-cego, com 70 pacientes divididos em dois grupos. Cada grupo recebeu 300 mg de alho em pó ou placebo por oito semanas; após um período de *wash-out* de seis semanas, os agentes foram alternados entre dois grupos, de modo que o grupo que recebeu alho em pó nas primeiras oito semanas recebeu placebo nas segundas oito semanas e vice-versa. Os resultados indicaram que houve uma redução nos níveis de triglicerídeos e LDL oxidada, já para o colesterol não foi verificada diminuição significativa. Os autores concluíram que o alho pode ser útil na redução do perfil lipídico em pacientes em hemodiálise.

Utilizando extrato de alho negro envelhecido (ABG) com um rendimento padronizado de S-alil-L-cisteína (SAC), Valls *et al.* (2022) realizaram estudo duplo cego, placebo-controlado, no qual 77 hipercolesterolêmicos com níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade acima de 115 mg/dL foram randomizados. Os participantes consumiram 1 comprimido de 250 mg de ABG por dia, o que corresponde a 1,25 mg de SAC, ou placebo por 6 semanas, com 3 semanas de *washout*. A pressão arterial e de pulso e outros biomarcadores de risco de doenças cardiovasculares foram determinados no início e no final de cada intervenção. Os resultados indicaram que o consumo de ABG diminuiu significativamente a pressão

arterial diastólica em indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos. Ressalta-se que os potenciais efeitos benéficos do ABG foram mais pronunciados em homens e em populações de pressão arterial diastólica não ideais. Os autores concluíram que os mecanismos de ação sugeridos pelos quais o alho envelhecido poderia modular a pressão arterial envolvem a atividade antioxidante por compostos organossulfurados, como o SAC, além de polissulfetos derivados de alicina e as vias de sinalização de NOx e sulfeto de hidrogênio, a regulação de fatores de transcrição envolvidos na hipertensão e Regulamento ACE (VALLS *et al.*, 2022).

No trabalho realizado por Szulińska *et al.* (2018) foi avaliado como o alho afeta a função endotelial em pacientes obesos. Para tal, foi feita intervenção nutricional randomizada duplo-cega controlada por placebo no qual 92 indivíduos foram incluídos neste estudo. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber 400 mg de GE ou placebo diariamente por 3 meses. O índice de rigidez arterial e marcadores de função endotelial, como proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as) colesterol (total, LDL, HDL), triglicerídeos, inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) e status antioxidante total (TAS) foram quantificados no início e no final do estudo. Os resultados demonstraram que os participantes que receberam suplementação de extrato de alho por 3 meses apresentaram níveis de rigidez arterial, PCR-as e PAI-1 significativamente menores, em comparação com o grupo placebo. O nível de LDL-C também foi reduzido, enquanto o estado antioxidante total foi aumentado. Além disso, os participantes que utilizaram a suplementação exibiram peso corporal e IMC reduzidos, em comparação com os participantes que receberam placebo. Os autores concluíram que a utilização do suplemento de alho modifica favoravelmente os biomarcadores endoteliais associados ao risco cardiovascular e sugere que o mesmo pode ser usado para suprimir a inflamação crônica em indivíduos obesos.

O estudo conduzido por Riedel *et al.* (2016) tinha como objetivo avaliar o efeito do extrato de alho envelhecido na pressão arterial e em outros fatores de risco cardiovascular, em hipertensos não controlados. Assim, 88 pacientes de com hipertensão não controlada participaram do experimento realizado na forma duplo-cego com placebo controlado durante 12 semanas, investigando o efeito da ingestão diária de extrato de alho envelhecido (1,2 g contendo 1,2 mg de S-alil-cisteína) ou placebo sobre a pressão arterial, medidas hemodinâmicas centrais e outros

marcadores cardiovasculares, incluindo colesterol, homocisteína, função plaquetária, e marcadores inflamatórios. Os resultados mostraram que a pressão arterial média reduziu significativamente no grupo que fez uso do extrato de alho em comparação com placebo. Além disso, as medidas hemodinâmicas centrais tenderam a melhorar mais no grupo alho do que no grupo placebo, incluindo pressão arterial central, pressão de pulso central, pressão arterial média, pressão de aumento, velocidade de onda de pulso e rigidez arterial. Os marcadores inflamatórios TNF α , colesterol total, colesterol lipídico de baixa densidade e apolipoproteínas embora tenham apresentado tendência de efeitos benéficos, os resultados não foram significativos e os autores atribuem isso ao pequeno grupo de indivíduos com níveis elevados no estudo. A análise de subgrupos revelou um aspecto bastante relevante comentado pelos autores, que se refere as diferenças interindividuais na resposta da PA verificada no estudo. Para eles, as diferenças no tratamento com alho são biologicamente plausíveis, tem-se que os polissulfetos derivados do alho que podem influenciar a PA através das vias de sinalização do óxido nítrico e do sulfeto de hidrogênio, no entanto, vários fatores dietéticos e genéticos influenciam a eficiência dessas vias, incluindo vitamina B6, vitamina B12 e níveis de folato ou polimorfismos genéticos, portanto, suportam ou melhoram a resposta da PA à ingestão de alho.

Em trabalho realizado por Wlosinska et al. (2021) foi avaliado se uma suplementação diária de extrato de alho envelhecido (AGE) poderia reduzir a inflamação em mulheres com baixo risco de doença cardiovascular. Assim, 63 mulheres com escore de risco de Framingham acima de 10 foram submetidas a tomografia computadorizada (TC) cardíaca. Destes, os pacientes com escores de cálcio da artéria coronária (CAC) inferiores a 5, um total de 31, preencheram os critérios de inclusão e foram randomizados, de maneira duplo-cega, para a ingestão de placebo ou AGE (2400mg por dia) por 1 ano. A principal medida de resultado foram as alterações nos biomarcadores inflamatórios, pressão arterial, glicose sanguínea e lipídios no sangue. Um total de 29 pacientes (14 no grupo AGE e 15 no grupo placebo) completaram o estudo e foram analisados. As mulheres tratadas com AGE apresentaram níveis mais baixos do marcador inflamatório IL-6 após 12 meses de tratamento em comparação com as mulheres que receberam placebo. Os lipídios do sangue também apresentaram uma tendência a um efeito redutor em mulheres tratadas com AGE; porém, essa tendência não foi significativa. Os autores entendem que tais achados são importantes porque a IL-6 é conhecida por estar envolvida nos

processos inflamatórios da aterosclerose, potencialmente pelo seu envolvimento nas respostas de fase aguda da lesão tecidual e na inflamação crônica onde se observa uma elevação do nível de IL-6. Além disso, a IL-6 demonstrou ser um preditor independente de diabetes mellitus tipo 2 e seus eventos cardiovasculares associados.

Em outro trabalho realizado por Ried et al. (2018), foi avaliado o efeito do AGE na microbiota intestinal, inflamação e marcadores cardiovasculares, incluindo pressão arterial, velocidade da onda de pulso e rigidez arterial. Desse modo, um total de 49 participantes com hipertensão não controlada completaram um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo de 12 semanas, investigando o efeito da ingestão diária de extrato de alho envelhecido (1,2 g contendo 1,2 mg de S-alilcisteína) ou placebo sobre pressão arterial, velocidade da onda de pulso e rigidez arterial, marcadores inflamatórios e microbiota intestinal. Os resultados mostram que o extrato de alho envelhecido melhorou a microbiota intestinal, evidente pela maior riqueza e diversidade microbiana com um aumento acentuado nas espécies de *Lactobacillus* e *Clostridia* após 3 meses de suplementação. Além disso, a pressão arterial média foi significativamente reduzida, bem como a pressão arterial central, a pressão de pulso e a rigidez arterial. Os autores concluíram ser muito relevante a investigação através da microbiota intestinal, pois a hipertensão arterial tem sido associada à disbiose intestinal, com uma diminuição significativa na riqueza e diversidade microbiana em hipertensos em comparação com normotensos. Além disso, a disbiose intestinal tem sido relacionada ao aumento do estado inflamatório e risco de eventos cardiovasculares.

O estudo realizado por Gomaa et al. (2018) avaliava o efeito cardioprotetor do extrato de alho em ratos com insuficiência renal crônica. Ratos machos adultos, um total de 24, foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos contendo 6 cada. O primeiro grupo era chamado de controles normais, o segundo de controles de extrato de alho, no qual os ratos eram suplementados oralmente com 250 mg.kg⁻¹, ratos com insuficiência renal crônica induzida por gentamicina (GNT) (100 mg kg⁻¹) e ratos com insuficiência renal crônica induzida por gentamicina suplementados com extrato de alho, nas mesmas doses anteriores. GNT e extrato de alho foram administrados diariamente durante 3 semanas. Os resultados indicaram que animais co-tratados com GNT e GE exibiram funções renais, peso corporal (PC) e relação peso cardíaco (PC)/PC melhorados; diminuição da pressão arterial; níveis

plasmáticos reduzidos de lactato desidrogenase (LDH), creatina quinase-MB (CK-MB) e peróxidos totais (PT); e níveis elevados de capacidade antioxidante total (TAC). Além disso, o tecido cardíaco continha níveis elevados de TAC e atividade de Na^+/K^+ -ATPase e níveis reduzidos de PT e Ca^{2+} . Os autores concluíram que a administração do extrato de alho ajudou a proteger o coração devido a redução do estresse oxidativo e do controle da Na^+/K^+ ATPase e níveis de Ca^{2+} pois níveis reduzidos de Na^+/K^+ ATPase resultam na homeostase iônica alterada de Na^+ e Ca^{2+} , o que pode estimular proteases e fosfolipases, incluindo aquelas que iniciam apoptose, dano miocárdico e falência. Portanto, o controle da atividade da Na^+/K^+ ATPase é essencial para a prevenção de doenças cardíacas.

O trabalho realizado por Khatua et al. (2017) tinha como objetivo avaliar o efeito do alho cru na hipertrofia cardíaca induzida pelo isoproterenol encontrar os metabólitos ativos do alho responsáveis pelo efeito benéfico. Para tal, ratos machos foram divididos aleatoriamente em três grupos de oito ratos cada. Ratos controle foram alimentados com soro fisiológico diariamente por 15 dias. Já os dois grupos de teste (Isoproterenol e Isoproterenol+Alho) receberam Iso por via subcutânea todos os dias em horário fixo por 15 dias na dose de 5 mg/kg/dia, enquanto o alho era administrado na dose de 250 mg/kg. Os resultados mostraram que o alho normalizou o estresse oxidativo cardíaco após a administração de Isoproterenol. A patologia cardíaca e as atividades das enzimas mitocondriais foram melhoradas no coração hipertrofiado após a administração de alho. Também se obteve que a diminuição do nível Na^+/K^+ ATPase observada na hipertrofia cardíaca foi aumentada após a administração de alho. Além disso, foram identificados e confirmados por meio de testes em células H9C2, alil metil sulfeto e alil metil sulfóxido como metabólitos ativos no alho cru. Os autores concluíram que o alho pode prevenir o crescimento hipertrófico induzido por isoproterenol no coração de rato e sugerem que os metabólitos ativos encontrados possam ser utilizados como potenciais moléculas de drogas contra a hipertrofia cardíaca.

No estudo realizado por Miao et al. (2020) foram avaliadas as propriedades antiateroscleróticas e o mecanismo das saponinas totais do alho em ratos. As saponinas de alho são os principais compostos ativos não sulfurosos do alho, são mais estáveis no processo de cozimento e supostamente possuem várias atividades farmacológicas benéficas, no entanto os efeitos antiateroscleróticos das saponinas ainda não são claros, pois geralmente os estudos se voltam mais ao estudo dos

compostos sulfurados. Estudos confirmaram que as saponinas do alho têm efeitos preventivos na formação de trombos, que podem inibir significativamente a agregação plaquetária e prolongar o tempo de coagulação do sangue [18]. Assim, foi conduzido experimento com Ratos machos *SpragueDawley* no qual os ratos foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: grupo controle, contendo 15 ratos, e grupo experimental, contendo 70 ratos. Os ratos do grupo controle receberam uma dieta normal e injetados intraperitonealmente com solução salina 0,9%. Os ratos do grupo experimental foram alimentados com dieta hiperlipídica e injetados intraperitonealmente com vitamina D₃. Assim, os ratos ateroscleróticos nos grupos de tratamento foram administrados intragástricamente com sinvastatina ou saponinas totais do alho por 4 semanas. Eles foram distribuídos aleatoriamente em 5 grupos, com um total de 12 ratos em cada grupo. Durante 4 semanas, o grupo modelo, grupo controle positivo (tratados com 0,1 mg/kg de sinvastatina), grupo de baixa dose (tratados com 0,6 g/kg de saponinas totais do alho), grupo de dose média (tratados com 1,2 g/kg de saponinas totais do alho) e alta dose grupo (tratados com 2,4 g/kg de saponinas totais do alho). Os resultados indicaram que a administração de saponinas totais do alho diminuiu acentuadamente as lesões ateroscleróticas na aorta de ratos ateroscleróticos. Segundo os autores, as saponinas totais do alho restauraram o perfil lipídico sérico e tiveram uma ação antioxidante eficaz por inibir o conteúdo de malondialdeído (MDA) e restaurar a atividade reduzida da superóxido dismutase (SOD).

O trabalho realizado por Seo et al. (2012) avaliou os efeitos da ingestão de extrato de alho envelhecido (AGE) em conjunto com exercícios regulares no risco de doença cardiovascular (DCV) em mulheres na pós-menopausa. Nesse estudo, Um total de 30 mulheres na pós-menopausa foram divididas aleatoriamente em quatro grupos: Placebo, ingestão de AGE, exercício e placebo, exercício e ingestão de AGE. Os grupos que ingeriram AGE, consumiam 80 mg por dia, e os grupos de exercício realizaram exercício moderado (aeróbico e resistido) três vezes por semana. Após 12 semanas de tratamento, a composição corporal, o perfil lipídico e os fatores de risco para DCV foram analisados. Os resultados demonstraram que o peso corporal, porcentagem de gordura corporal e índice de massa corporal foi significativamente diminuído nos grupos que ingeriram AGE e no grupo Exercício + Placebo, em comparação com o início. No grupo AGE houve uma redução da lipoproteína de baixa densidade, enquanto o triglicérido (TG) foi significativamente

aumentado. Os níveis de malondialdeído (MDA) foram significativamente diminuídos nos grupos que consumiram AGE e no grupo Exercícios + Placebo em comparação com o grupo placebo. Além disso, a suplementação de AGE reduziu os níveis de homocisteína, independentemente de as mulheres também se exercitarem. Os autores concluíram que a suplementação de AGE reduz os fatores de risco cardiovascular independentemente do exercício em mulheres na pós-menopausa.

O estudo realizado por Malladi *et al.* (2021) tinha como objetivo explorar a propriedade antiplaquetária do alil metil sulfeto (AMS) com foco na melhora da ativação plaquetária no diabetes. Para tal, Ratos Wistar foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos: controle, diabetes, diabetes+AMS (50 mg/kg) e diabetes + aspirina (30 mg/kg). Todos estes ratos foram mantidos durante 10 semanas. A diabetes era induzida por estreptozotocina numa dose de 35 mg/kg. Os resultados mostraram que o tratamento com AMS por 10 semanas reduziu efetivamente os níveis de glicose no sangue em ratos diabéticos. A administração oral de AMS reduziu significativamente a agregação de plaquetas induzida por ADP após 3 e 10 semanas de tratamento. Além disso, 10 semanas de tratamento com AMS em ratos diabéticos atenuaram o conteúdo endógeno de espécies reativas de oxigênio (EROs) de plaquetas e interações de macrófagos de plaquetas. A inibição da ativação plaquetária em ratos diabéticos após o tratamento com AMS foi comparável ao tratamento com aspirina. Os autores concluíram que a AMS pode ser útil no controle de complicações cardiovasculares no diabetes por meio da inibição da ativação plaquetária.

Em estudo feito por Shafiekhaniet *al.* (2016) que tinha como objetivo encontrar uma alternativa à aspirina com menos efeitos adversos, no seu uso como agente antiplaquetária, voltou-se a procura da dose antiplaquetária eficaz do alho. Assim, foi realizado um ensaio clínico randomizado com 62 voluntários saudáveis de 20 a 50 anos de idade. Todos os voluntários usaram 80 mg de aspirina por dia durante 1 semana e ao final desse tempo, a agregação plaquetária (PA) induzida por 4 agonistas (adenosinadifosfato, epinefrina, colágeno e ácido araquidônico) foi medido. Após um período de um mês, os voluntários foram randomizados em 3 grupos e cada um recebeu 1, 2 ou 3 comprimidos de alho (1250mg) por dia durante 1 mês. Após um mês, a agregação plaquetária foi examinada em todos os grupos. Utilizando a aspirina como antiplaquetário padrão ouro, a redução média da agregação plaquetária causada pelos 4 agonistas

mencionados mostraram que os comprimidos de alho reduziram consideravelmente adenosinadifosfato e epinefrina; porém, seu efeito inibitório plaquetário não foi significativo. Além disso, 30% dos voluntários do grupo que usou 3 comprimidos de alho/dia relataram sangramento mas esse achado clínico não foi confirmado por exames laboratoriais. Com isso, os autores concluíram que não foi possível determinar a dose antiplaquetária efetiva do alho que poderia ser igual à da atividade antiplaquetária da aspirina.

Utilizando cápsulas, contendo 600, 1200 e 2400 mg de alho, o estudo realizado por Fakhar&Tayer (2012) também avaliou a inibição plaquetária, em um ensaio clínico randomizado, de 36 voluntários saudáveis. Uma amostra de sangue foi retirada de cada voluntário e nelas foi realizado o teste de agregação plaquetária na presença de adenosina difosfatase (ADP), ácido araquidônico, colágeno e ristocetina. Os resultados obtidos indicaram que não houve diferença significativa na agregação plaquetária com ADP, ácido araquidônico e colágeno antes e após 3 semanas de uso diário de pílula de alho de 600 mg. No entanto, a diferença foi significativa para ristocetina. Já na pílula de 1200 mg, houve a diminuição da agregação plaquetária induzida por ADP e ristocetina mas sem efeito sobre os agonistas de colágeno e ácido araquidônico. Na pílula de 2400mg, houve uma diferença significativa entre o antes e o depois, de forma que a agregação plaquetária induzida por ADP, colágeno, ácido araquidônico e ristocetina diminuiu significativamente.

O mecanismo envolvido nesse processo de inibição plaquetária realizada pelo alho foi descrita por Allison *et al.* (2012), segundo os referidos autores, o AGE inibe a agregação plaquetária aumentando os níveis de cAMP através da inibição da atividade de cAMP fosfodiesterase que conseqüentemente conduz a uma redução na mobilização de cálcio e assim suprime a ligação dos receptores glicoproteína IIb/IIIa ao fibrinogénio. Os autores acrescentam que ainda que se trate de um estudo *in vitro*, os achados indicam que consumindo o AGE como suplemento dietético, ele pode ter um papel a desempenhar na prevenção de doenças cardiovasculares.

O trabalho realizado por Vahidinia *et al.* (2015) investigou o efeito do consumo de alho em pó na pressão arterial e no sistema renina angiotensina em um modelo de hipertensão induzido por deficiência de óxido nítrico em ratos machos. Desse modo, trinta e dois ratos Wistar machos adultos foram divididos aleatoriamente em quatro grupos: normotensos, normotensos que realizaram o consumo do alho em

pó, hipertensos e hipertensos que realizaram o consumo do alho em pó. O éster metílico de N-nitro-L arginina oral foi usado para induzir hipertensão. Os grupos alho-normotenso e alho-hipertenso foram alimentados com 900 mg de alho em pó diariamente por lavagem oral durante quarenta e cinco dias. Após o término do procedimento experimental, os animais foram anestesiados com pentobarbital, amostras de sangue foram coletadas e, após injeção de angiotensina I, angiotensina II e captopril, a pressão arterial foi remensurada. Os resultados mostraram que as pressões arteriais sistólica, diastólica e média foram menores no grupo que fez a ingestão do alho, porém as diferenças não significativas. No grupo hipertenso, a adição de alho à dieta dos indivíduos não fez alterações significativas na pressão arterial, embora tenha se observado uma tendência de aumento. A medição da atividade plasmática da renina (APR) mostrou que se comparando os grupos normotensos, o alho gerou um aumento leve, mas não significativo na APR, enquanto que na comparação dos grupos hipertensos, houve uma redução significativa na APR no grupo tratado. Para os autores, um dos achados mais importantes foi o aumento significativo do nível de angiotensina I em animais normotensos após a adição de alho à dieta por um longo período de tempo. O aumento do APR é um dos fatores mais importantes que ativa o sistema renina angiotensina e leva à hipertensão a longo prazo. Com isso, os autores fazem o alerta para o consumo excessivo e prolongado de alho em indivíduos com pressão arterial normal. Já para os animais hipertensos, de acordo com a inibição da produção de NO pelo análogo da L-arginina, observou-se que apenas não ocorreu redução, mas também ocorreu um leve aumento no nível médio da pressão arterial. Esse aumento indica alterações no endotélio vascular pois os níveis de produção de NO no endotélio vascular afetam a atividade da ECA e dos receptores da angiotensina II.

O estudo feito por Leung *et al.* (2019) avaliou a suplementação de alho na hipercolesterolemia leve em um estudo randomizado e duplo-cego com extratos de alho fermentado e não fermentado que foram administrados em 41 indivíduos com hipercolesterolemia leve de etnia chinesa. As suplementações eram compostas por uma dose diária de 1080 mg de extratos orgânicos fermentados ou não fermentados de alho em cápsula. A capacidade antioxidante era avaliada medindo múltiplos produtos lipídicos oxidados de ácido graxo poliinsaturado (PUFA) e produtos de oxidação do colesterol (COPs) no plasma. Os resultados indicaram não houve uma

alteração significativa no colesterol plasmático após a suplementação aguda e prolongada com alho não fermentado e fermentado, entretanto ocorreu uma redução significativa no conteúdo de ácidos hidroxi-eicosatetraenoicos (HETEs) após a ingestão de alho não fermentado, indicando que apenas a ingestão de alho não fermentado mostra propriedades antioxidantes seletivas na hipercolesterolemia leve, no qual a oxidação enzimática modificada do ácido araquidônico previne potencialmente a progressão da inflamação crônica que pode levar a patologias complicadas, como artrite, doenças cardiovasculares e doença hepática gordurosa não alcoólica.

Em estudo realizado por Najman et al. (2022) foi verificando o efeito do alho (*Allium sativum* L.) sob diferentes formas de processamento térmico no perfil lipídico plasmático e parâmetros morfológicos no íleo de ratos Wistar. O experimento envolveu 60 ratos e durante 28 dias os animais do grupo controle foram alimentados apenas com a dieta controle composta por minerais, vitaminas, misturas, celulose, caseína, amido de trigo e óleo de soja, e o grupo controle aterogênico foi alimentado com a dieta controle com 1% de colesterol não oxidado. Os demais animais foram alimentados com dieta suplementada com alho fresco liofilizado ou processado termicamente em quantidades que dependiam do ganho de peso dos animais durante o experimento, variando de 25 a 45 mg/dia, correspondendo a cerca de 500 mg de alho fresco por 1 kg de peso corporal de ratos. Os resultados indicaram que houve uma diminuição no teor de polifenóis totais, flavonóides e flavanóis, bem como na atividade antioxidante durante o tratamento térmico prolongado do alho. O maior teor desses ingredientes e o maior potencial antioxidante foi característico do alho submetido aos tratamentos térmicos de curto prazo, como micro-ondas ou branqueamento, enquanto o menor foi o alho frito, fervido e adicionalmente micro-ondas. Alho tratado termicamente a curto prazo usado em uma dieta aterogênica, melhorou o perfil lipídico do plasma de ratos. Os autores concluíram que, sob a influência do tratamento térmico, o impacto negativo do alho na parede gastrointestinal pode ser reduzido significativamente. Assim, a seleção do tipo adequado de tratamento térmico do alho pode preservar suas propriedades hipolipemiantes e proporcionar efeitos anti-ateroscleróticos eficazes, ao mesmo tempo que reduzem os efeitos tóxicos do alho fresco, no sistema digestivo, utilizado para fins profiláticos e terapêuticos durante um longo período de tempo.

Ali *et al.* (2018) realizou trabalho em que foi utilizado uma bebida feita a partir de vinagre de tâmaras, na proporção 37% (v/v) e suco de alho, na proporção 5% (p/v). O estudo foi conduzido com 50 participantes com colesterol total elevado (CT). Eles incorporaram 500 mL da bebida recém-preparada ou um placebo em sua dieta diária normal e mantiveram a dosagem por um período de 7 semanas. Os parâmetros de perfil lipídico, frequência cardíaca e pressão arterial foram analisados no início, após 3 semanas e após 7 semanas. Os resultados obtidos mostraram que houve uma redução da média do colesterol do grupo que era de $260,10 \pm 17,9$ para $198,90 \pm 17,31$. Referente a frequência cardíaca e a pressão arterial, obteve-se que a ingestão da bebida diminuiu a frequência cardíaca e a pressão arterial do grupo. Para os autores, o efeito latente da bebida nos lipídios séricos foi causado por uma obliteração da saturação lipídica intestinal atribuível a níveis elevados de componentes bioativos, como β -carotenoides, fibras e potássio do vinagre de tâmara e suco de alho, juntamente com diminuição dos níveis séricos de ureia e creatinina.

Em trabalho com objetivo de avaliar os efeitos relacionados à saúde do extrato de alho fermentado microencapsulado (FGE) contendo chocolate amargo em adultos hipertensos, Mohammadi *et al.* (2022) conduziu estudo com 36 adultos hipertensos, os quais foram randomizados para receber o chocolate amargo (5 g/dia) contendo 650 mg de FGE em pó ou o placebo. Os períodos de intervenção duraram 6 semanas e foram separados por um período de *washout* de 3 semanas. As variáveis de resposta incluíram pressão arterial e perfil lipídico. Os resultados não mostraram nenhuma mudança significativa na pressão arterial dos participantes, triglicerídeos, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Segundo os autores, a dose de FGE usada no estudo não foi suficiente para causar alterações significativas nos resultados.

Zebet *et al.* (2018) realizaram estudo em que verificaram se a suplementação de alho e coentro melhoraria o perfil lipídico e pressão arterial de pacientes hiperlipidêmicos. Na condução do trabalho, 80 pacientes foram divididos em 4 grupos, cada grupo composto por vinte pacientes. Os grupos foram distribuídos aleatoriamente para três suplementos, isto é, alho em pó, pó de sementes de coentro e uma mistura na proporção 1:1 de alho em pó e de pó de sementes de coentro. A dose diária dos suplementos era de 2 g/dia. O quarto grupo foi mantido como placebo. Os pacientes foram examinados quanto ao perfil lipídico sérico e

pressão arterial no início (dia 0), 20, 40 e 60 dias de suplementação. Os resultados indicaram que todos os suplementos influenciaram significativamente o HDL, colesterol total, triglicerídeos, LDL e pressão arterial sistólica dos pacientes. Destaca-se que entre os suplementos, o alho em pó teve maior influência no colesterol total, LDL e HDL, enquanto o impacto do suplemento que se tratava de uma mistura, e aquele feito apenas de semente de coentro em pó foi mais pronunciado nos triglicerídeos e na pressão arterial dos pacientes, respectivamente. Todos os parâmetros diminuíram com a suplementação, exceto HDL, que aumentou com o consumo de suplementos. Os autores concluíram que o consumo de alho melhorou os parâmetros lipídicos dos pacientes.

Shaikh *et al.* (2019) realizou estudo onde investigou se o AGE reduz o volume da placa coronariana medido pela angiotomografia computadorizada cardíaca em pacientes com diabetes mellitus (DM). Ressalta-se que a aterosclerose assintomática geralmente está presente há anos e até décadas antes do desenvolvimento da evidência clínica de doença arterial coronariana (DAC). O rastreamento para a detecção precoce de pacientes com risco de desenvolver aterosclerose assintomática e o monitoramento de sua resposta ao tratamento para redução de eventos cardiovasculares continua sendo um grande desafio na cardiologia preventiva. A angiotomografia computadorizada coronariana (TCTA) é considerada uma ferramenta confiável para detectar ou descartar a presença, extensão e gravidade da aterosclerose coronariana. No referido estudo, um total de 80 participantes com DM com idade mediana de 57 anos foram designados para consumir 2.400 mg de AGE por dia (após a conclusão, 37 participantes) ou placebo (após a conclusão, 29 participantes) por via oral. Ambos os grupos foram submetidos a angiotomografia computadorizada cardíaca no início do estudo e acompanhamento com 365 dias de intervalo. No total, 66 participantes completaram o estudo. Os volumes de 4 tipos de placa de artéria coronária (LAP, fibro-gordurosa (FF), fibrosa (F) e cálcio denso (DC)) foram calculados usando o limiar da unidade de Hounsfield. Os resultados indicaram que o grupo AGE exibiu uma redução de 29% na LAP em oposição a 57% de progressão da placa LAP no grupo placebo. O grupo AGE apresentou redução na placa de FF em relação à progressão de FF no grupo placebo; no entanto, isso não atingiu significância estatística. Não foram observadas diferenças marcantes nos volumes de placa total (TP), F ou FF entre o grupo AGE e placebo.

O trabalho realizado por Soberninet *al.* (2012) trata-se de um ensaio clínico cruzado duplo-cego randomizado controlado por placebo com 29 participantes, de 35 a 70 anos, que sofrem de aterosclerose cerebral e insuficiência cerebrovascular crônica, no qual foi testado o efeito de comprimidos de alho em pó na atividade fibrinolítica. Tais comprimidos haviam sido desenvolvidos e caracterizados pelo modo de ação prolongado, diferenciando-se assim de outros produtos do mercado e prometendo efeitos biológicos mais potentes. Os resultados indicaram que ao final do estudo, a diferença na atividade fibrinolítica plasmática entre os receptores de comprimido de alho e placebo foi de 35,4%, além disso, o índice de fibrinólise aumentou 44,8% em relação ao nível basal. Após o período de tratamento, o índice de fibrinólise foi superior em 67,2% em relação ao grupo placebo ($p=0,002$). Em síntese, os autores concluíram que o tratamento de pacientes com aterosclerose cerebral com comprimidos de alho em pó proporcionou diminuição moderada, mas estatisticamente significativa, no nível de fibrinogênio plasmático. Sabe-se que o tratamento com aspirina comumente utilizado para a inibição da agregação plaquetária pode provocar o aumento do fibrinogênio plasmático que pode ser considerado como efeito colateral desfavorável. Considerando o possível papel da inflamação na aterogênese, pode-se propor que as preparações de alho, enquanto reduzem o fibrinogênio desempenhar um papel antiaterosclerótico positivo.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto no presente trabalho, concluiu-se que o alho teve suas atividades cardiovasculares confirmadas na maior parte dos trabalhos revisados, trabalhos esses que fornecem evidências consistentes acerca das melhoras nos perfis lipídicos, redução da pressão arterial, inibição da agregação plaquetária, redução do fibrinogênio, prevenção da hipertrofia cardíaca, redução do volume da placa coronariana, entre outros parâmetros relacionados ao risco cardiovasculares em indivíduos com as mais variadas condições clínicas. O mecanismo pelo qual o alho exerce os efeitos observados estão associados principalmente as propriedades antioxidantes tanto dos reconhecidos compostos organosulfurados, como por exemplo a S-alilcisteína, como também das saponinas, que são os principais compostos ativos não sulfurosos do alho. Assim entende-se que os resultados contraditórios observados na menor parte dos trabalhos, podem ser atribuídos a deficiências metodológicas, uso de diferentes formulações ou preparações de alho e diferentes escalas de tempo dos estudos, como também fatores dietéticos e genéticos.

Destaca-se que a maioria dos estudos utiliza extrato de alho envelhecido em virtude do maior potencial antioxidante que ele apresenta quando comparado o alho fresco e outras preparações de alho, além disso, o tratamento térmico também foi indicado como um aspecto que influencia as propriedades do alho, e conseqüentemente seu desempenho in-vitro e in-vivo.

Portanto, depreende-se que uma vez que as doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no mundo, o uso de produtos naturais como o alho, que possui ampla disponibilidade, baixa toxicidade e melhor tolerabilidade, na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, é bastante relevante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, Kailash C. Therapeutic actions of garlic constituents. **Medicinal research reviews**, v. 16, n. 1, p. 111-124, 1996.

ALI, Zeshan *et al.* Efficacy of new beverage made of dates vinegar and garlic juice in improving serum lipid profile parameters and inflammatory biomarkers of mildly hyperlipidemic adults: a double-blinded, randomized, placebo-controlled study. **Journal Of Food Biochemistry**, [S.L.], v. 42, n. 5, p. 1-10, 2 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.12545>.

ALLISON, Gillian L. *et al.* Aged garlic extract inhibits platelet activation by increasing intracellular cAMP and reducing the interaction of GPIIb/IIIa receptor with fibrinogen. **Life Sciences**, [S.L.], v. 91, n. 25-26, p. 1275-1280, dez. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.09.019>.

ASGHARPOUR, Masoumeh *et al.* Efficacy of Oral Administration of Allium sativum Powder “Garlic Extract” on Lipid Profile, Inflammation, and Cardiovascular Indices among Hemodialysis Patients. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2021, p. 1-7, 17 maio 2021. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6667453>.

ATKIN, Marc *et al.* The effects of garlic extract upon endothelial function, vascular inflammation, oxidative stress and insulin resistance in adults with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. A pilot double blind randomized placebo controlled trial. **Journal Of Diabetes And Its Complications**, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 723-727, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.01.003>.

AZIMI, Paria *et al.* Effect of cinnamon, cardamom, saffron and ginger consumption on blood pressure and a marker of endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. **Bloodpressure**, v. 25, n. 3, p. 133-140, 2016.

BANERJEE, Sanjay K; MAULIK, Subir K. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. **Nutrition Journal**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-14, 19 nov. 2002. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-1-4>.

BITOK, Edward; SABATÉ, Joan. Nuts and cardiovascular disease. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 61, n. 1, p. 33-37, 2018.

BRACE, Larry. Cardiovascular Benefits of Garlic (*Allium sativum* L.). **The Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 16, n. 4, p. 33-49, 2002.

CASSAR, Andrew *et al.* Chronic Coronary Artery Disease: diagnosis and management. **Mayo Clinic Proceedings**, [S.L.], v. 84, n. 12, p. 1130-1146, dez. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2009.0391>.

CAVALLITO, Chester J.; BAILEY, John Hays. Allicin, the antibacterial principle of *Allium sativum*. I. Isolation, physical properties and antibacterial action. **Journal of the American Chemical Society**, v. 66, n. 11, p. 1950-1951, 1944.

CORRIGAN, Daniel; PRUCNAL, Christiana; KABRHEL, Christopher. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. **Clinical and experimental emergency medicine**, v. 3, n. 3, p. 117, 2016.

CRIQUI, Michael H.; ABOYANS, Victor. Epidemiology of peripheral artery disease. **Circulation research**, v. 116, n. 9, p. 1509-1526, 2015.

CSIGE, Imre *et al.* The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. **Journal Of Diabetes Research**, [S.L.], v. 2018, p. 1-12, 4 nov. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3407306>.

DEATON, Christi *et al.* The Global Burden of Cardiovascular Disease. **European Journal Of Cardiovascular Nursing**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 5-13, jun. 2011. Oxford University Press (OUP). [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-5151\(11\)00111-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-5151(11)00111-3).

DHAWAN, Veena; JAIN, Sanjay. Effect of garlic supplementation on oxidized low density lipoproteins and lipid peroxidation in patients of essential hypertension. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 266, n. 1, p. 109-115, 2004.

EL-SABER BATIHA, Gaber *et al.* Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 872, 2020.

FAKHAR, H.; TAYER, A. Hashemi. Effect of the garlic pill in comparison with Plavix on platelet aggregation and bleeding time. **Iranian journal of pediatric hematology and oncology**, v. 2, n. 4, p. 146, 2012.

FIORANELLI, Massimo *et al.* Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: a review psychoneuroendocrine immunology-based. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 9, n. 6, p. 1-15, 6 set. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>.

FLORA, Gagan D. *et al.* A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. **Current Pharmaceutical Design**, [S.L.], v. 25, n. 38, p. 4063-4084, 17 dez. 2019. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612825666190925163827>.

FROSTEGÅRD, Johan. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. **Bmc Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-13, 1 maio 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-117>.

GOMAA, Asmaa M. S. *et al.* Garlic (*Allium sativum*) exhibits a cardioprotective effect in experimental chronic renal failure rat model by reducing oxidative stress and controlling cardiac Na⁺/K⁺-ATPase activity and Ca²⁺ levels. **Cell Stress And Chaperones**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 913-920, 21 abr. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12192-018-0898-x>.

HAIDER, Agha W. *et al.* Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure as Predictors of Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. **Annals of Internal Medicine**, [S.L.], v. 138, n. 1, p. 10, 7 jan. 2003. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00006>.

HAJJAR, Ihab; KOTCHEN, Theodore A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. **Jama**, v. 290, n. 2, p. 199-206, 2003.

HAMILTON, Carlene A. *et al.* Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. **Clinical Science**, v. 106, n. 3, p. 219-234, 2004.

ISAACSOHN, Jonathan L. *et al.* Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. **Archives of internal medicine**, v. 158, n. 11, p. 1189-1194, 1998.

KARUNATHILAKE, Sachith Paramie *et al.* Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2018, p. 1-9, 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/5767864>.

KEANEY JR, John F. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Molecular aspects of medicine*, v. 21, n. 4-5, p. 99-166, 2000.

KHATUA, Tarak N. *et al.* Novel sulfur metabolites of garlic attenuate cardiac hypertrophy and remodeling through induction of Na⁺/K⁺-ATPase expression. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 18, 2017.

KOCH, H. P. *et al.* Garlic - An introduction to the therapeutic application of *Allium sativum* L. **Williams & Wilkins, Baltimore, im Druck**, 1995.

LAKATTA, Edward G. *et al.* Arterial and Cardiac Aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. **Circulation**, [S.L.], v. 107, n. 2, p. 346-354, 21 jan. 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

LAWSON, Larry D. Garlic: a review of its medicinal effects and indicated active compounds. **Blood**, v. 179, p. 62, 1998.

LEON, Benjamin M.; MADDOX, Thomas M. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 13, p. 1246, 2015.

LEUNG, Ho Hang *et al.* Garlic Supplementation Modified Enzymatic Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Oxidation in Mild Hypercholesterolemia. **European Journal Of Lipid Science And Technology**, [S.L.], v. 121, n. 6, p. 1900069, 13 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejlt.201900069>.

LEYS, Didier. Atherothrombosis: a major health burden. **Cerebrovascular diseases**, v. 11, n. Suppl. 2, p. 1-4, 2001.

LIN, Ying Cheng *et al.* The Protective Effect of Garlic Essential Oil in Carnitine-Induced Cardiovascular Disease apoE^{-/-} Mice Model. **Current Developments In Nutrition**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 1572-1572, 29 maio 2020. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/cdn/nzaa062_029.

LIU, Yan *et al.* Metabolism and pharmacokinetics studies of allyl methyl disulfide in rats. **Xenobiotica**, v. 49, n. 1, p. 90-97, 2019.

LULE, Swaib A. *et al.* Blood pressure risk factors in early adolescents: results from a Ugandan birth cohort. **Journal of human hypertension**, v. 33, n. 9, p. 679-692, 2019.

MAJEWSKI, Michał. Allium sativum: facts and myths regarding human health. **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny**, v. 65, n. 1, 2014.

MALACHIAS, M. V. B. *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 13-Hipertensão Arterial Resistente. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 75-78, 2016.

MALLADI, Navya *et al.* Understanding the Activation of Platelets in Diabetes and Its Modulation by Allyl Methyl Sulfide, an Active Metabolite of Garlic. **Journal Of Diabetes Research**, [S.L.], v. 2021, p. 1-12, 19 out. 2021. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6404438>.

MARTINS, Natália; PETROPOULOS, Spyridon; FERREIRA, Isabel CFR. Chemical composition and bioactive compounds of garlic (*Allium sativum* L.) as affected by pre- and post-harvest conditions: A review. **Food chemistry**, v. 211, p. 41-50, 2016.

MCGILL JR, Henry C. *et al.* Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 15, n. 4, p. 431-440, 1995.

MENDIS, Shanthi *et al.* **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control**. World Health Organization, 2011.

MIAO, Qing *et al.* Antiatherosclerosis Properties of Total Saponins of Garlic in Rats. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2020, p. 1-6, 28 fev. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/3683659>.

MIRON, Talia; LISTOWSKY, Irving; WILCHEK, Meir. Reaction mechanisms of allicin and allyl-mixed disulfides with proteins and small thiol molecules. **European journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1912-1918, 2010.

MOHAMMADI, Salman *et al.* Evaluating the effects of dark chocolate formulated with micro-encapsulated fermented garlic extract on cardio-metabolic indices in hypertensive patients: a crossover, triple :blind placebo :controlled randomized clinical trial. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 1785-1796, 9 mar. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.7421>.

NAJMAN, Katarzyna *et al.* Effect of Heat-Treated Garlic (*Allium sativum* L.) on Growth Parameters, Plasma Lipid Profile and Histological Changes in the Atherogenic Rats. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 336, 13 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14020336>.

OREKHOV, Alexander N.; GRÜNWARD, Jörg. Effects of garlic on atherosclerosis. **Nutrition**, v. 13, n. 7-8, p. 656-663, 1997.

PELUSO, Ilaria *et al.* Effects of high consumption of vegetables on clinical, immunological, and antioxidant markers in subjects at risk of cardiovascular diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, 2018.

PÉREZ-TORRES, Israel *et al.* Effect of the Aged Garlic Extract on Cardiovascular Function in Metabolic Syndrome Rats. **Molecules**, [S.L.], v. 21, n. 11, p. 1425, 26 out. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21111425>.

PETROVSKA, Biljana Bauer; CEKOVSKA, Svetlana. Extracts from the history and medical properties of garlic. **Pharmacognosy reviews**, v. 4, n. 7, p. 106, 2010.

RAHMAN, Khalid. Historical perspective on garlic and cardiovascular disease. **The journal of nutrition**, v. 131, n. 3, p. 977S-979S, 2001.

RAHMAN, Khalid *et al.* Aged Garlic Extract Inhibits Human Platelet Aggregation by Altering Intracellular Signaling and Platelet Shape Change. *The Journal Of Nutrition*, [S.L.], v. 146, n. 2, p. 410-415, 13 jan. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/jn.114.202408>.

REA, Paul. **Essential clinical anatomy of the nervous system**. Academic Press, 2015.

RIBEIRO, Marcia *et al.* From the distinctive smell to therapeutic effects: garlic for cardiovascular, hepatic, gut, diabetes and chronic kidney disease. **Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 40, n. 7, p. 4807-4819, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.005>.

RIED, Karin *et al.* The effect of aged garlic extract on blood pressure and other cardiovascular risk factors in uncontrolled hypertensives: the age at heart trial. **Integrated Blood Pressure Control**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 9-21, jan. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ibpc.s93335>.

RIED, Karin *et al.* The Effect of Kyolic Aged Garlic Extract on Gut Microbiota, Inflammation, and Cardiovascular Markers in Hypertensives: the gargic trial. **Frontiers In Nutrition**, [S.L.], v. 5, n. 122, p. 1-14, 11 dez. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2018.00122>.

ROSA, Salvatore *et al.* Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: genetic and epigenetic links. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 2, 2018.

SEO, Dae Yun *et al.* Independent beneficial effects of aged garlic extract intake with regular exercise on cardiovascular risk in postmenopausal women. **Nutrition**

Research And Practice, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 226, 2012. The Korean Nutrition Society and The Korean Society of Community Nutrition.
<http://dx.doi.org/10.4162/nrp.2012.6.3.226>.

SOBENIN, Igor A. et al. Therapeutic effects of garlic in cardiovascular atherosclerotic disease. *Chinese journal of natural medicines*, v. 17, n. 10, p. 721-728, 2019.

SHAFIEKHANI, Mojtaba et al. Comparison of antiplatelet activity of garlic tablets with cardio-protective dose of aspirin in healthy volunteers: a randomized clinical trial. **Avicenna Journal of Phytomedicine**, v. 6, n. 5, p. 550, 2016.

SHAIKH, Kashif *et al.* Aged garlic extract reduces low attenuation plaque in coronary arteries of patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Experimental And Therapeutic Medicine**, [S.L.], v. 2, n. 19, p. 1-5, 27 dez. 2019. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2019.8371>.

SHANG, Ao et al. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). **Foods**, v. 8, n. 7, p. 246, 2019.

SOBENIN, Igor et al. Anti-aggregatory and fibrinolytic effects of time-released garlic powder tablets. **Applied Technologies & Innovations**, v. 7, n. 2, 2012.

SZULIŃSKA, Monika *et al.*

Garlic extract favorably modifies markers of endothelial function in obese patients – randomized double-blind placebo-controlled nutritional intervention. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 102, p. 792-797, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.131>.

SUN, Yue-E.; WANG, Weidong; QIN, Jie. Anti-hyperlipidemia of garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein: A meta-analysis. *Medicine*, v. 97, n. 18, 2018.

VALLS, Rosa M. *et al.* Effects of an Optimized Aged Garlic Extract on Cardiovascular Disease Risk Factors in Moderate Hypercholesterolemic Subjects: a randomized, crossover, double-blind, sustained and controlled study. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 405, 18 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14030405>.

VAHIDINIA, Aliasghar *et al.* Garlic Powder Effect on Plasma Renin Activity, and Cardiovascular Effects of Intravenous Angiotensin I and Angiotensin II in Normotensive and Hypertensive Male Rats. **Avicenna Journal Of Medical Biochemistry**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 1-6, 20 jun. 2015. Maad Rayan Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.17795/ajmb-28581>.

VARGHESE, Mithun J. Familial hypercholesterolemia: A review. **Annals of pediatric cardiology**, v. 7, n. 2, p. 107, 2014.

VARSHNEY, Ravi; BUDOFF, Matthew J. Garlic and Heart Disease. **The Journal of Nutrition**, [S.L.], v. 146, n. 2, p. 416-421, 13 jan. 2016.
<Http://dx.doi.org/10.3945/jn.114.202333>.

VINSON, Joe A. et al. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: fruits. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 49, n. 11, p. 5315-5321, 2001.

VISANI, Valeria et al. Teor de óleo de alho em cápsulas gelatinosas por espectroscopia no infravermelho médio e técnicas quimiométricas. 2017.

UNICAMP, Organizadores NEPA. TACO–Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Campinas: UNICAMP-Universidade Estadual de Campinas, 2011.

WEE, Yong *et al.* Medical management of chronic stable angina. **Australian Prescriber**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 131-136, 1 ago. 2015. NPS MedicineWise. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2015.042>.

WILLOUGHBY, Scott; HOLMES, Andrew; LOSCALZO, Joseph. Platelets and cardiovascular disease. **European Journal of Cardiovascular Nursing**, v. 1, n. 4, p. 273-288, 2002.

WHO. **Cardiovascular diseases**. 2022. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Acesso em: 15 jul. 2022.

WLOSINSKA, Martiné *et al.* The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process – a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Bmc Complementary Medicine And Therapies**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-10, 29 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-020-02932-5>.

WLOSINSKA, Martiné *et al.* Aged Garlic Extract Reduces IL-6: a double-blind placebo-controlled trial in females with a low risk of cardiovascular disease. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2021, p. 1-9, 31 mar. 2021. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6636875>.

WOOD, David et al. Established and emerging cardiovascular risk factors. *American heart journal*, v. 141, n. 2, p. S49-S57, 2001.

ZEB, Falak et al. Supplementation of garlic and coriander seed powder: Impact on body mass index, lipid profile and blood pressure of hyperlipidemic patients. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 31, n. 5, 2018.

ZHANG, Xuanming *et al.* Metabolomics for Biomarker Discovery in Fermented Black Garlic and Potential Bioprotective Responses against Cardiovascular Diseases. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 67, n. 44, p. 12191-12198, 7 out. 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04073>.

ZHAO, Cai-Ning et al. Fruits for prevention and treatment of cardiovascular diseases. **Nutrients**, v. 9, n. 6, p. 598, 2017.

ZHOU, Dan-Dan et al. Antioxidant food components for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: effects, mechanisms, and clinical studies. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2021, 2021.

ZHU, Yuequan *et al.* A mini review: garlic extract and vascular diseases. **Neurological Research**, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 421-425, 20 mar. 2018.
[Http://dx.doi.org/10.1080/01616412.2018.1451269](http://dx.doi.org/10.1080/01616412.2018.1451269).