



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO ALHO

Trabalho submetido por
Ana Cláudia Ramos da Cruz
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO ALHO

Trabalho submetido por
Ana Cláudia Ramos da Cruz
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Maria Deolinda Auxtero

Outubro de 2015

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais por me permitem concretizar este sonho e por todo o apoio. Ao meu irmão, avós e restante família que sempre me apoiou, principalmente nos momentos de desespero.

A todos os professores que ao longo destes 5 anos passaram os seus conhecimentos para formar os melhores profissionais de saúde.

À Professora Doutora Maria Deolinda Auxtero, minha orientadora, pela ajuda, paciência e todo o apoio durante a realização desta monografia.

Resumo

O alho é um legume que sempre foi utilizado por demonstrar potencial terapêutico e preventivo como muitas vezes era descrito em livros antigos. No entanto, o seu odor forte e sabor desagradável são alguns dos inconvenientes da sua utilização. Os avanços das técnicas de produção levaram à descoberta e fabrico de novas formulações que constituem os suplementos de alho, que sofrem encapsulamento e revestimento de modo a melhorar os problemas levantados pelo consumo de alho cru. Óleo de alho, extracto de alho envelhecido, pó de alho e macerado de alho são as novas formulações que permitem o fabrico de suplementos. O alho como fonte de aliina, ajoeno, alicina, adenosina e saponinas tem demonstrado capacidade terapêutica e preventiva em patologias bastante comuns como hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes, oxidação, tumores, infeções microbianas e inflamação. O mecanismo de ação do alho e das suas formulações é distinto de acordo com a patologia, no entanto alguns mecanismos ainda não estão bem definidos. Apesar da utilização benéfica do alho também têm sido descritos alguns efeitos adversos, como redução de proteínas, cálcio e anemia, e contra indicações. As interações entre as formulações de alho e outros medicamentos já foram também estudadas e demonstrada a interação entre o alho e os antirretrovirais, antidiabéticos, anticoagulantes, quimioterápicos, hipotensores, hipopelimiante, analgésicos, ansiolíticos, hipnóticos e relaxantes musculares. Mais estudos têm de ser realizados para comprovar estes e outros efeitos benéficos do consumo do alho e dos seus componentes, dado que se encontram várias incongruências nos estudos publicados.

Palavras-chave: Potencial terapêutico, Alho, *Allium sativum*, suplementos de alho.

Abstract

Garlic is a vegetable that has ever since been used due to its therapeutic benefits and preventive potential as was often described in ancient books. However, its strong odor and unpleasant taste are some of the hazards resulting from its use. The advances in production techniques led to the discovery and production of new formulations such as garlic supplements which undergo encapsulation and film coating to overcome problems related to the consumption of raw garlic. Garlic oil, aged garlic extract, garlic powder and macerated garlic are the new formulations of supplements. As a source of alliin, ajoeno, allicin, adenosine and saponins, garlic has demonstrated therapeutic and preventive properties for many common diseases such as hypercholesterolemia, hypertension, diabetes, oxidation, tumors, microbial infections and inflammation. The mechanism of action of garlic and its formulations is different for different pathologies, although some mechanisms are not well defined. Despite the well known health benefits of garlic, some adverse effects such as reduction of protein, calcium and anemia, and contraindications have been reported. The interactions between garlic formulations and other medicines have also been studied and demonstrated for drugs such as antiretroviral, antidiabetic agents, anticoagulants, chemotherapy, hypotensive, cholesterol lowering agents, analgesics, anxiolytics, hypnotics and muscle relaxants. Further are needed to confirm the beneficial effects of consuming garlic and its components, as there are several inconsistencies between the published studies.

Keywords: Therapeutic potential, Garlic, *Allium sativum*, Garlic supplements.

Índice

Índice.....	9
Índice de ilustrações.....	11
Índice de Tabelas.....	12
Lista de Abreviaturas	13
1- Introdução	15
2-Caraterísticas do alho.....	17
2.1-Composição do alho.....	17
a) Compostos de enxofre.....	18
b) Compostos não sulfurosos	19
2.2- Influência do clima e modo de cultura do alho.....	20
3-Formas de consumo de alho.....	21
3.1-Alho na alimentação	21
3.2-Suplementos de alho	24
4-Formulações de alho	26
4.1-Processos de preparação e tipos de formulações	26
4.2-Formulações e formas farmacêuticas de alho em Portugal.....	29
a) Cápsulas	29
b) Comprimidos	31
4.3-Outras preparações de alho.....	33
5-Potencial terapêutico do alho e suas formulações.....	34
5.1-Doenças cardiovasculares	34
a)-Colesterol.....	34
b) Hipertensão arterial.....	41
c)-Diabetes	44
5.2-Antioxidante.....	50
5.3-Antitumoral.....	53
5.4-Antimicrobiano	59
a) Antibacteriano.....	59
b) Antifúngico	67
c) Antiparasitário.....	72
5.5-Outros potenciais terapêuticos	76

6-Efeitos adversos e contra indicações.....	81
7-Interações.....	82
8- Conclusão.....	86
9-Bibliografia.....	88
Anexos.....	99

Índice de ilustrações

Ilustração 1 - Alho seco (Cruz, Ana Cláudia da; 2015).....	17
Ilustração 2- Produtos obtidos da transformação da aliina e da alicina. Adaptado de (Chagas, Zanetti, Oliveira, & Donatini, 2012)	18
Ilustração 3- Obtenção de S-alil-cisteína pela reação enzimática catalisada por g-glutamiltanspeptidase. Adaptado de (Chagas, et al., 2012).	19
Ilustração 4- Valores (mg/dl) do colesterol de LDL após 2 semanas (a-esquerda) de tratamento com alho e de 4 semanas (b-direita) (Ebrahimi, et al., 2015).....	37
Ilustração 5- Valores (mg/dl) do colesterol de HDL após 2 semanas (a-esquerda) de tratamento com alho e de 4 semanas (b-direita) (Ebrahimi, et al., 2015).....	37
Ilustração 6- Valores de glicemia das várias doses de extrato nos grupos de ratos normais (A) e diabéticos (B) (Eidi, et al., 2006). *p<0,05 e *** p<0,001	44
Ilustração 7- Valores de glicemia em jejum (mg/dl) dos 4 grupos após 72 horas e 8 semanas de tratamento (Khalaf, 2012)	47
Ilustração 8-Supressão significativa das células cancerígenas, SW480 e SW620, sem alteração significativa da célula cancerígena HT29 quando utilizado extrato de alho envelhecido na concentração de 10g/l. *significativo (Matsuura, et al., 2006).	54
Ilustração 9-Concentração mínima inibitória de extratos de alho sobre bactérias (Gull, et al., 2012).....	61
Ilustração 10-Inibição de algumas bactérias pelo óleo de alho (Guo, 2014).....	62
Ilustração 11- Produção de IgG (A) e IgG2a/IgG1 (B) pelo controlo, pelas plantas e respetiva mistura utilizada no estudo (Gamboa-Leon, et al., 2014).	73
Ilustração 12- Efeito do extrato de Alho Envelhecido (AGE) nos grupos tratados com alho e indometacina (IN) sobre as lesões gástricas. *-Significativo em relação ao Controlo, a- significativo em relação a IN+AGE 100 (Badr & AL-Mulhim, 2014).....	78

Índice de Tabelas

Tabela 1: Alguns constituintes químicos existentes em 100 gramas de alho. Adaptado de (Botrel & Oliveira, 2012) e (Suleria, et al., 2015).....	17
Tabela 2- Principais ações terapêuticas dos componentes de enxofre existentes no alho. Adaptado de (Chagas, et al., 2012).....	19
Tabela 3- Principais ações terapêuticas dos componentes não sulfurados existentes no alho. Adaptado de (Chagas, et al., 2012).....	20
Tabela 4 - Composição em percentagem em base seca do alho cru liofilizado, cozido liofilizado e frito liofilizado. Adaptado de (Queiroz, 2010).....	23
Tabela 5- Componentes das várias formulações de alho. Baseado em (Amagase, 2006) (Tsai, et al., 2012)	28
Tabela 6- Características das várias formulações de alho em cápsulas. Baseado em farmácias de venda <i>online</i>	30
Tabela 7- Características das formulações de alho em comprimidos. Baseado em farmácias de venda <i>online</i>	32
Tabela 8- Constituição dos grupos utilizados no estudo. Baseado em (Asdaq, 2015)..	38
Tabela 9- Resumo dos estudos do efeito do alho na colesterolémia.	39
Tabela 10- Resumo dos estudos do efeito do alho na pressão arterial	43
Tabela 11- Constituição dos grupos do estudo de (Islam & Choi, 2008).....	45
Tabela 12- Condições do estudo de (Madkor, Mansour, & Ramadan, 2011)	46
Tabela 13- Constituição dos grupos do estudo de (Khalaf, 2012)	46
Tabela 14- Condições do estudo de Sher, Shah, Bukhsh, Murtaza, & Mahmood (2012)	47
Tabela 15- Resumo dos estudos do efeito do alho na diabetes.	49
Tabela 16- Resumo dos estudos do efeito como antioxidante.....	52
Tabela 17- Mecanismos de atuação do alho sobre a carcinogenese (Tsai, et al., 2012) 53	
Tabela 18- Resumo dos estudos do efeito do alho como antioxidante.....	57
Tabela 19- Resumo dos resultados do artigo (Almeida, et al., 2013).....	63
Tabela 20- Resumo dos estudos do efeito do alho como antibacteriano.....	64
Tabela 21- Resumo de alguns artigos que estudaram o efeito do alho como antifúngico	70
Tabela 22-Constituição dos grupos do estudo (Ibrahim, 2013)	72
Tabela 23- Resume de alguns artigos que estudaram o efeito do alho como antiparasita.	75
Tabela 24- Resumo de alguns artigos que estudaram outros efeitos do alho.....	80
Tabela 26-Resumo das principais interações com o alho e suas formulações. Baseado em (Alexandre, et al., 2008)	84

Lista de Abreviaturas

ALT-Alanina transaminase

AST-Enzima aspartato transaminase

b.i.d-Duas vezes por dia

CAGR- Taxa Composta Anual de Crescimento- (Taxa de retorno de um investimento em um determinado período de tempo)

COX-2 -Ciclooxigenase-2

EA- Extrato de alho

EAE: Extrato de alho envelhecido

EAP: Extrato de alho em pó.

HFD-Dieta rica em gordura

HDL- Lipoproteína de alta densidade

HS: Hipertensão sistólica

IFN- γ -Interferão gama

iNOS- Óxido nítrico sintetase

LDL- Lipoproteína de baixa densidade

NADPH-Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

NFD-Dieta normal

NO: óxido nítrico

OA: óleo de alho

PA: Pressão arterial

Pa: Pó de alho

PAS- Pressão arterial sistólica

PAD-Pressão arterial diastólica

TNF- α -Factor de necrose tumoral

1- Introdução

O alho (*Allium sativum*), pertencente à família Liliaceae, é amplamente utilizado em todo o mundo para condimentar comida, como alimento e na forma de suplemento alimentar para prevenção de inúmeras doenças. Pelas suas capacidades terapêuticas é denominado como planta medicinal e nos últimos anos tem sido alvo de inúmeras investigações e pesquisas (Touloupakis & Ghanotaki, 2010).

As suas propriedades terapêuticas já são utilizadas desde os tempos antigos em todo o mundo, nomeadamente na Grécia, Egito, China, Japão, Índia, Roma e África, como se apresenta seguidamente.

Grécia: Um dos grandes impulsionadores da utilização do alho foi um grego chamado Hipócrates conhecido como o Pai da Medicina. Na Grécia, o alho era utilizado para melhorar a resistência dos atletas que participavam nos jogos olímpicos, para fortalecer as tropas que tinham de combater nas guerras e ainda para proteger a pele de venenos ou toxinas venenosas.

Egito: utilizado para fortalecer os trabalhadores que trabalhavam diariamente nas pirâmides. Por ser considerado um alimento valioso e com propriedades conservadoras era também colocado nos túmulos dos reis.

China e Japão: Em ambos os países o alho era bastante utilizado pelas suas propriedades terapêuticas, principalmente a nível respiratório, digestivo e para casos depressivos e de impotência masculina. Para além da sua utilidade terapêutica era utilizado como conservante de alimentos.

Índia: o alho era prescrito para a fadiga, para doenças do aparelho digestivo, doenças reumáticas e doenças cardíacas.

Roma: o alho era utilizado pelos soldados antes dos combates e pelos escravos para evitarem ser picados por animais, principalmente cobras.

África: os pescadores utilizavam o alho pelo seu odor para afugentar os crocodilos muito frequentes neste local (Rivlin, 2001) (Yun, et al., 2014) (Majewski, 2014).

Inúmeros textos médicos falam da importância de *Allium sativum* e da sua capacidade de prevenir doenças muito comuns, nomeadamente: o “Codex Ebers”, que é um texto médico Egípcio com 800 formulações, 22 das quais eram de alho; o “Avesta” como um conjunto de manuscritos do século VI a.c. e a enciclopédia médica “The Canon of Medicine: Al Qanoon Fil Tib” escrita por um filósofo persa.

Estes textos denotam a utilização do alho na dor de dentes, em infecções, para melhorar a respiração e a digestão, contra a flatulência, contra picadas de determinados animais, asma, doenças circulatórias ou simplesmente no mal-estar (Touloupakis & Ghanotaki, 2010) (Bayan, Koulivand, & Gorji, 2014).

Hoje em dia, ao contrário do que se tem visualizado em tempos remotos, os suplementos alimentares são as formas mais utilizadas para atuarem como componentes terapêuticos pelas suas vantagens em relação ao consumo de alho cru. Isto deve-se as novas técnicas de fabricação e melhorias das formas farmacêuticas como o revestimento e encapsulamento. Estas permitem melhorar os principais problemas do alho cru como o odor e o sabor intenso responsável pelo hálito desagradável deste alimento (Touloupakis & Ghanotaki, 2010).

A aliina, alicina, adenosina e outros compostos não sulfurosos e de enxofre, são os principais componentes com propriedades hipocolesteronemicas, antidiabéticas, hipotensoras, antioxidantes e recentemente ação anticancerosa (Yun, et al., 2014).

No entanto, tal como os medicamentos, também têm sido relatados efeitos adversos, contra indicações e interações medicamentosas (Tsai, Chen , Sheen, & Lii, 2012).

Esta monografia teve como objetivo averiguar o potencial terapêutico do alho quando consumido regularmente e como indicado no caso dos suplementos alimentares, mas também os seus efeitos adversos, contra indicações e interações com medicamentos.

2-Caraterísticas do alho

2.1-Composição do alho



Ilustração 1 - Alho seco (Cruz, Ana Cláudia da; 2015)

O bulbo do alho é a sua parte mais utilizada e é constituído por inúmeros nutrientes e compostos químicos em diferentes concentrações, como os açúcares, fibras, lípidos, água, hidratos de carbono, pectinas, óleos essenciais, vitaminas como a piridoxina, tiamina, vitamina B2 e B6, e altos níveis de minerais principalmente potássio, fósforo, magnésio e cálcio (Ilustração 1).

Tabela 1: Alguns constituintes químicos existentes em 100 gramas de alho. Adaptado de (Botrel & Oliveira, 2012) e (Suleria, et al., 2015)

Constituintes	Composição por 100g de alho
Energia (Kcal)	113
Hidratos de carbono (g)	23,9
Proteínas (g)	12,0
Lipídios (g)	5,1
Fibra (g)	1,2
Água (g)	53,6
<u>Vitaminas</u>	
Vitamina B2 (mg)	0,1
Vitamina B6 (mg)	10,7
Tiamina (mg)	0,18
Piridoxina (mg)	0,44
<u>Minerais</u>	
Sódio (mg)	53,9
Potássio (mg)	535,0
Cálcio (mg)	13,0

Constituintes	Composição por 100g de alho
Cobre (mg)	0,15
Ferro (mg)	0,8
Magnésio (mg)	21,0
Fósforo (mg)	149,0
Zinco (mg)	0,8

Para além destes componentes com relevância nutricional existem muitos outros com atividade terapêutica que justificam a utilização do alho como agente profilático e terapêutico. Estes compostos classificam-se basicamente em duas classes: compostos de enxofre e compostos não sulfurosos.

a) Compostos de enxofre

Existem pelo menos trinta e três compostos de enxofre. Estes são os principais componentes bioativos do alho, sendo alguns hidrossolúveis e outros lipossolúveis. Dos hidrossolúveis destacam-se os derivados de cisteína (S-alil-cisteína, gama-glutamil-cisteína e S-alil-mercaptocisteína) e dos lipossolúveis a aliina, alicina, ajoeno, tiossulfatos (trisulfeto dialila), dialil sulfeto e dialil disulfeto (Rana, Pal, Vaiphei, Sharma, & Ola, 2011).

Estes componentes são os responsáveis pelo odor característico do alho, principalmente a alicina que é o principal composto bioativo. A alicina corresponde a cerca de 60 a 80% dos compostos de enxofre e não existe no alho cru inteiro pois a sua produção é realizada pela enzima aliinase que converte rapidamente a aliina em alicina quando o alho é esmagado, cortado ou degradado. Considera-se que 1 mg de aliina é capaz de formar 0,45 mg de alicina. Por sua vez a alicina como componente instável que é, rearranja-se com outros compostos formando ajoeno, dialil sulfeto e dialil disulfeto (Ilustração 2) (Tsai, et al., 2012) (Yun, et al., 2014) (Suleria, et al., 2015)

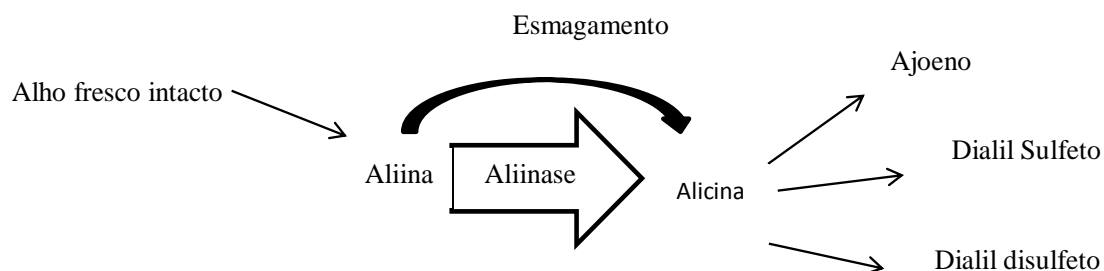


Ilustração 2- Produtos obtidos da transformação da aliina e da alicina. Adaptado de (Chagas, Zanetti, Oliveira, & Donatini, 2012)

Por outro lado o derivado da cisteína, gama-glutamil-cisteína, é também convertido em S-alil-cisteína através da enzima g-glutamiltranspeptidase (Ilustração 3).

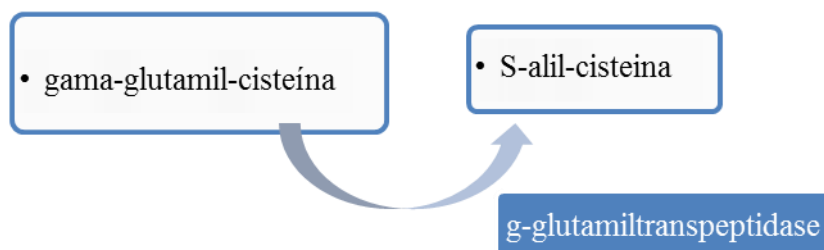


Ilustração 3- Obtenção de S-alil-cisteína pela reação enzimática catalisada por g-glutamiltranspeptidase. Adaptado de (Chagas, et al., 2012).

Os compostos de enxofre, como principais componentes terapêuticos do alho, têm inúmeras ações terapêuticas (

Tabela 2) onde se destaca maioritariamente a sua atividade hipocolesteremiante proveniente dos compostos de ajoeno, alil-mercaptano, s-alil-cisteína, compostos g-glutâmicos, dialil sulfeto, tiosulfinatos e alicina. Esta última atua também contra a aterosclerose devido à sua ação antioxidante e de inibição da absorção das LDL (Chagas, et al., 2012) (Rana, et al., 2011).

Tabela 2- Principais ações terapêuticas dos componentes de enxofre existentes no alho. Adaptado de (Chagas, et al., 2012)

Compostos de enxofre	Atividade terapêutica
Aliina	Hipotensor, antioxidante
Ajoeno	Hipolipemiante, hipotensor, antioxidante
Alicina e tiosulfinatos	Antioxidante, hipolipemiante
Alil mercaptano	Hipocolesteremiante
S-alil-cisteína e compostos g-glutâmicos	Hipocolesteremiante, antioxidante
Dialil sulfeto	Hipocolesteremiante

b) Compostos não sulfurosos

Os compostos existentes no alho que não contêm enxofre são as enzimas como a aliinase, a peroxidase e a mirosinase. Temos também os aminoácidos e os seus

glicósidos, como é o caso da arginina, minerais como o selênio, saponinas, adenosinas, ácidos fenólicos e inulina.

Estes componentes também têm capacidade terapêutica, principalmente como antioxidantes e hipotensores (Tabela 3) (Rana, et al., 2011).

Tabela 3- Principais ações terapêuticas dos componentes não sulfurados existentes no alho. Adaptado de (Chagas, et al., 2012)

Compostos não-sulfurosos	Atividade terapêutica
Adenosina	Vasodilatadora, hipotensora, miorelaxante
Saponinas (gitonina F, eurobósido B)	Hipotensora
Selênio	Antioxidante
Ácidos fenólicos	Antioxidante
Inulina	Hipolipemiante

2.2- Influência do clima e modo de cultura do alho

O cultivo, as condições a que o alho está exposto durante o seu crescimento, o período temporal de colheita e o armazenamento são fatores que podem alterar o tipo de compostos presentes no alho.

Segundo o conhecimento comum, o alho é uma planta que cresce em bolbos, mais conhecido por cabeça do alho, e é colhido quando quase toda a planta esta seca.

Durante o cultivo do alho, a adição de compostos de cura ou até para ajudarem ao seu crescimento permitem obter este legume com diferentes características químicas. Um dos exemplos, é a adição de sulfato de amônio aos solos de cultura do alho que permite aumentar o composto sulfóxido de cisteína e por sua vez aumento de alguns dos seus compostos bioativos (Queiroz, 2010).

Também a adição de enxofre no cultivo de alho, que muitas vezes é um componente presente nos fertilizantes, pode alterar a composição química deste legume. Foi verificado por alguns autores que a adição de quantidades controladas de enxofre em diferentes tipos de culturas de alho permite obter plantios com maior quantidade de massa seca e fresca, assim como aumento das características físicas do alho, como a sua altura, número de folhas e raízes (Resende, et al., 2011).

A quantidade de água utilizada na rega das culturas de alho também influencia as quantidades de compostos presentes.

Num estudo onde se repuseram diferentes quantidades de água no solo (70%, 100%, 130%, 160% e 190% de água necessária para aumentar a humidade à capacidade dos campos) de modo a estudar qual a influência da rega nas características do alho, demonstrou-se que quantidades de água intermédia (130%) permitem obter alho com maior acidez, maior teor em sólidos solúveis e mais intensidade de cor e brilho. Por outro lado, as maiores composições de componentes do alho (lípidos totais, proteínas, cinzas e hidratos de carbono) foram obtidas com maiores reposições de água (190%). Quanto ao aroma do alho não foi observada qualquer diferença com as diferentes reposições de água (Costa, et al., 2012).

3-Formas de consumo de alho

3.1-Alho na alimentação

O alho é muito consumido na alimentação humana, não diretamente devido ao seu cheiro e sabor forte, mas como tempero de muitos alimentos na forma crua ou cozinhada.

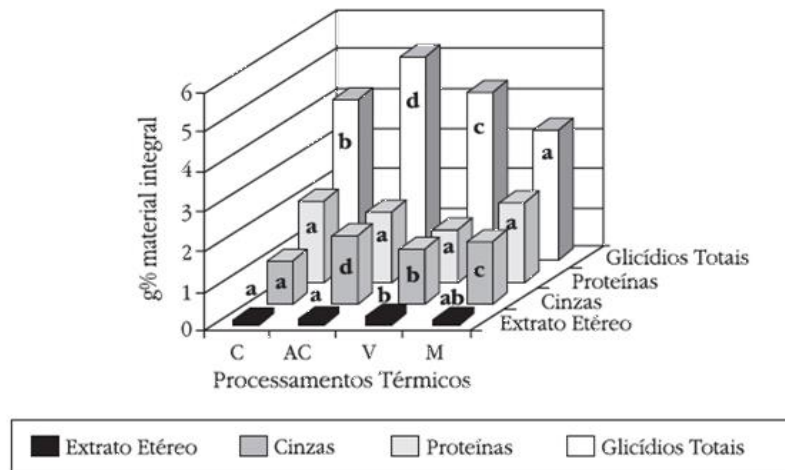
Como visto anteriormente, o alho na sua forma crua é bastante rico em constituintes que são necessários numa dieta equilibrada do ser humano. No entanto, na maioria das vezes este é cozinhado juntamente com os alimentos, permitindo libertar o seu sabor e cheiro intenso e servir como condimento. Apesar dos poucos estudos sobre a alteração das quantidades dos componentes presentes no alho quando este é processado, pensa-se que esta ação altera a composição química do alho (Cunha & Freitas , 2007).

As formas de processamento mais comuns são a cozedura em água ou a vapor, a fritura e a cozedura ou aquecimento em microondas.

Segundo um artigo realizado para o instituto de nutrição humana no Brasil, qualquer tipo de processamento do alho altera a célula vegetal provocando a perda ou diminuição das concentrações dos componentes normais do alho (Cunha & Freitas , 2007).

Neste estudo, realizou-se a comparação de alguns componentes e características do alho antes e após cozedura a vapor, no microondas e cozedura de alho amassado (massa de alho) sem adição de água.

No caso da humidade verificou-se que apenas a cozedura a vapor permitiu manter a humidade próxima da do alho cru (~61,9%), enquanto que os restantes métodos de cocção diminuíram o teor em água. Quanto aos constituintes como proteínas, cinzas, extrato etéreo e glícidos ocorreram algumas alterações (Gráfico 1). No extrato etéreo verificou-se um ligeiro aumento no vapor e no microondas. Já nas cinzas ocorreu um aumento significativo em todos os meios de cocção, enquanto que nas proteínas não se verificaram alterações significativas, no entanto, a maior variação ocorreu no vapor. Nos glícidos totais verificaram-se alterações significativas em todos os métodos de cocção, sendo as maiores variações verificadas na cozedura do alho amassado (água de constituição) com um aumento significativo e no microondas com uma grande diminuição do teor de glícidos totais (Cunha & Freitas , 2007).



Médias com letras diferentes na horizontal diferem significativamente ($p \leq 0,05$).
C – Cru/ **AC** – Água de constituição/ **V** – Vapor/ **M** - Microondas.

Gráfico 1- Alteração de alguns componentes do alho com os vários métodos de cocção (Cunha & Freitas , 2007).

Por outro lado, relativamente ao alho cozido em água e ao alho frito, que são também bastantes utilizados, um outro estudo de Yara Queiroz (2010) analisou a variação de alguns componentes em alho cru liofilizado, alho cozido liofilizado e alho frito liofilizado.

A liofilização consiste na desidratação do produto através de vácuo que é muito utilizada para conservar alimentos e aumentar a sua estabilidade, por isso, também é utilizada a nível da indústria alimentar. Este método permite manter a composição

química do alho e formar alguma alicina (Touloupakis & Ghanotaki, 2010) (Queiroz, 2010).

Este estudo permitiu concluir que o processo de liofilização diminuiu 80 % da humidade do alho cru.

Em relação à humidade do alho cru, cozido e frito observou-se uma diminuição significativa de humidade no alho frito. As proteínas e as cinzas diminuíram significativamente no alho frito e os lípidos e as fibras totais aumentaram significativamente no alho frito, ao contrário dos hidratos de carbono que diminuíram (Queiroz, 2010).

Tabela 4 - Composição em percentagem em base seca do alho cru liofilizado, cozido liofilizado e frito liofilizado. Adaptado de (Queiroz, 2010)

Componente	Alho cru (%)	Alho cozido (%)	Alho frito (%)
Humidade	6,47±0,09 ²	6,59±0,12 ²	4,78±0,08 ³
Cinzas	4,21±0,07 ²	4,15±0,08 ²	2,99±0,08 ³
Proteínas	18,54±0,19 ²	18,53±0,64 ²	13,88±1,20 ³
Lípidos	0,66±0,00 ²	0,63±0,00 ²	17,88±0,31 ¹
Fibras totais	10,04±0,74 ³	10,33±0,30 ³	12,74±0,60 ²
Fibras solúveis	7,19±0,57 ³	7,99±0,26 ³	9,04±0,63 ²
Fibras insolúveis	2,85±0,40 ³	2,34±0,12 ³	3,71±0,25 ²
Carboidratos	60,08±0,86 ²	59,77±0,44 ²	47,73±0,93 ³

Números diferentes a mesma linha indicam diferença estatisticamente significativa (p<0,05).

A alicina também foi estudada como componente do alho liofilizado, tendo-se chegado à conclusão que o ato de fritar é o processamento que mais diminui a quantidade de alicina, facto que se pode dever à inativação da aliinase pelas altas temperaturas (Queiroz, 2010).

Outros tipos de alho utilizados na alimentação são o alho em pó e o alho macerado que vão ser discutidos no capítulo dos suplementos alimentares por serem preparados da mesma forma.

Assim, pode-se concluir que o alho é utilizado em larga escala e para vários fins na alimentação humana. Contudo, a utilização do alho como suplemento alimentar, em detrimento da sua utilização na cozinha, permite uma melhor adesão à toma, pelo facto dos suplementos mascararem o sabor e odor fortes que lhe são característicos (Amagase, 2006).

3.2-Suplementos de alho

Suplementos alimentares, segundo o Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho (Anexo I) alterado pelo Decreto-Lei nº 297/2007 de 22 de agosto (Anexo II), são:

Géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida (Artigo 3º do decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho, p. 3374).

Em Portugal o responsável por regulamentar os suplementos é o gabinete de planeamento de políticas do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Segundo o decreto-lei que os regulamenta quem fabrica um suplemento ou a identidade que o coloca no mercado é o principal responsável pela sua comercialização, no entanto antes que o comercialize é responsável por enviar o modelo do rótulo do produto às autoridades competentes (artigo 9º do decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho, p. 3726).

Este rótulo deve ter segundo o mesmo decreto de lei:

A denominação de suplemento alimentar;

A designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza;

A toma diária recomendada do produto;

Uma advertência de que não deve ser excedida a toma diária indicada;

A indicação de que os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado;

Uma advertência de que os produtos devem ser guardados fora do alcance das crianças (Artigo 6º do decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho, p. 3726).

Existem muito poucos estudos sobre o consumo de suplementos pela população em Portugal, no entanto alguns denotam as variações de consumo destes produtos nos

últimos anos. Um desses estudos foi realizado pela “Euromonitor International” (empresa privada que realiza estudos de mercado), em Portugal, nos anos de 2006 a 2012, sobre o consumo e crescimento de produtos de saúde. Este estudo mostrou um decréscimo de 4,4% de 2006 a 2011 e de 0,9% de 2010 a 2011 na categoria de suplementos alimentares à base de plantas, no entanto, este decréscimo é menor que os suplementos não à base de plantas (Gráfico 2) (Cabaça, 2014). Quanto à previsão de crescimento do mercado de suplementos alimentares até ao ano de 2016 prevê-se um decréscimo de 3,1% de 2011 a 2016 e de 0,6% na taxa composta anual de crescimento (CAGR) (Gráfico 3) (Cabaça, 2014).

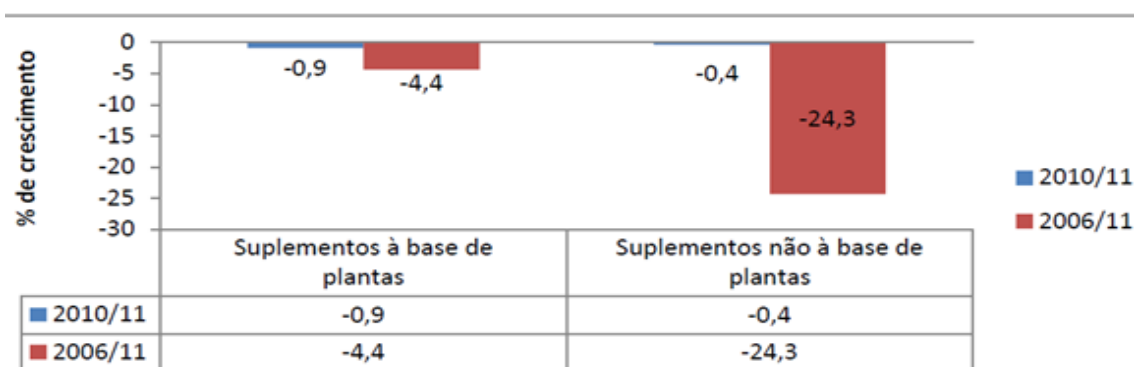


Gráfico 2- Crescimento de suplementos no mercado de 2006 a 2011 (Cabaça, 2014)

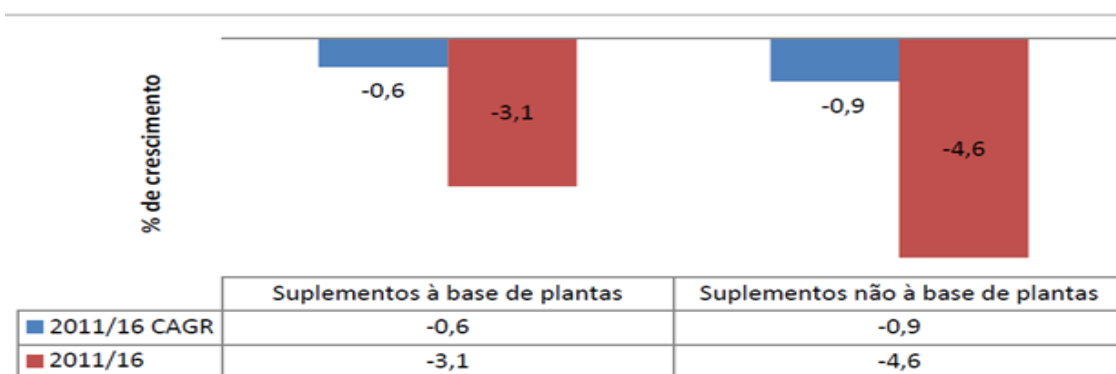


Gráfico 3- Previsão do crescimento de suplementos no mercado de 2011 a 2016 (Cabaça, 2014)

Apesar do mercado de suplementos não demonstrar uma panorâmica muito favorável para os locais de venda destes produtos, ainda existem alguns suplementos com uma taxa de crescimento favorável como é o caso dos suplementos à base de alho que em relação a outros tem aumentado as suas vendas. No ano de 2006 a 2011 este crescimento foi de 12,8% ao qual 4,2% corresponde ao ano de 2010 a 2011 (Gráfico 4). Quanto à previsão de 2011 a 2016 estimou-se um crescimento de 0,9% nos suplementos

à base de alho e de 0,2% na taxa de retorno de um investimento em um determinado período de tempo (CAGR) (Gráfico 5) (Cabaça, 2014).

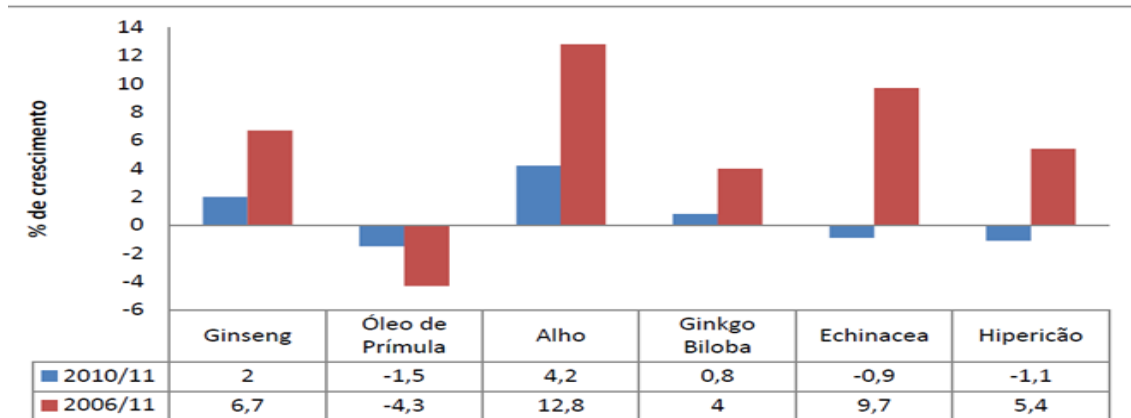


Gráfico 4- Crescimento de suplementos à base de plantas de 2006 a 2011 (Cabaça, 2014)

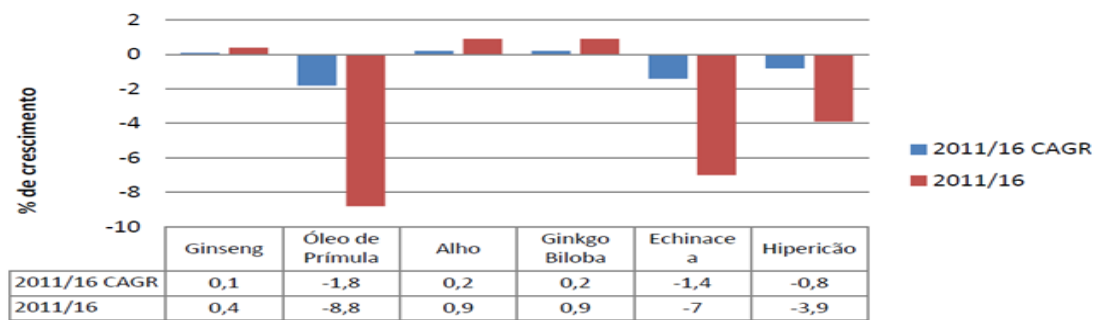


Gráfico 5- Previsão do crescimento de suplementos à base de plantas de 2011 a 2016 (Cabaça, 2014).

Assim, em relação a outros, os suplementos de alho são dos mais utilizados e onde se espera o maior crescimento em termos de mercado. A sua maior utilização pode dever-se ao conhecimento das suas abrangentes ações terapêuticas.

4-Formulações de alho

4.1-Processos de preparação e tipos de formulações

Existem vários processos de preparação de suplementos de *Allium sativum*, nomeadamente: secagem por temperatura, destilação, maceração e extração hidroalcoólica. Estes processos permitem produzir 4 tipos de formulações: óleo essencial de alho, alho em pó, extrato envelhecido de alho e alho macerado.

Na secagem o alho cru é cortado e seco a cerca de 50°C durante 3 a 4 dias. Na destilação o alho é destilado a vapor e na maceração o alho, após ser picado, é submetido a extração por óleo vegetal ou soja. Por fim na extração hidroalcoólica, o alho após cortado, é imerso e macerado numa solução de álcool a 20% ou vinagre, por um período de 6 a 20 meses seguido de filtração (Touloupakis & Ghanotaki, 2010).

O modo como os suplementos são preparados origina variações nas quantidades dos compostos normalmente existentes no alho, por exemplo, o método de secagem devido ao corte do alho permite a produção de alguma quantidade de alicina que não existe normalmente nos suplementos, a não ser quando é adicionada propositadamente durante a sua produção. Por outro lado, em produtos obtidos por extração hidroalcoólica ou maceração encontram-se normalmente compostos como vinilditinas, sulfuretos de alilo e ajoeno. Já no processo de destilação formam-se grandes quantidades de sulfureto de alilo (Touloupakis & Ghanotaki, 2010).

O óleo essencial de alho é produzido por destilação a vapor e permite obter um rendimento de cerca de 2,5 a 3,0 gramas de óleo por quilograma de alho fresco. Esta preparação contém principalmente dialil sulfeto (57%) e alilmetil (37%), no entanto a sua quantidade e a presença de outros componentes varia com a temperatura e o tempo de extração do óleo.

Por outro lado o alho em pó é obtido por pulverização do alho seco. Os seus principais componentes são a aliina e outros compostos de enxofre (Tsai, et al., 2012) (Amagase, 2006).

O extrato de alho envelhecido é obtido por extração hidroalcoólica. O alho permanece em imersão cerca de 6 a 20 meses, o que permite inativar isoenzimas e algumas enzimas como as peroxidases de aliinase. Assim, os seus principais compostos são basicamente S-alil-cisteína, Alil-mercaptano e saponinas (Santhosha, Jamuna, & Prabhavathi, 2013). Quanto ao alho macerado este é também denominado de óleo de alho macerado por ser totalmente triturado e colocado em óleo. Este preparado contém principalmente compostos solúveis em óleo como a aliina e os tiossulfinaos (Amagase, 2006).

Os vários métodos de fabrico de suplementos permitem obter suplementos com diferentes ações terapêuticas pela grande variação de componentes presentes nas formulações (Tabela 5). Um dos exemplos é a alicina que apesar de ser estudada como principal componente ativo do alho, a maior parte dos suplementos vendidos no mercado não têm alicina como componente natural do alho, por isso coloca-se pequenas

quantidades adicionais durante a sua preparação ou como alternativa são realizadas formulações que consigam obter alicina através da aliina presente, pela ação da aliinase, após a ingestão do suplemento. Uma maneira de obter alicina após o consumo do suplemento sem que provoque odor é a realização de encapsulamento da aliinase e/ou da aliina com polímeros gastrorresistentes, naturais ou sintéticos como os alginatos. Este revestimento permite que a reação entre estes componentes, e como consequência a formação de alicina, só ocorra após a destruição desta proteção a nível intestinal antes da sua conversão total em outros compostos como o ajoeno. Assim, para além de permitir fornecer diretamente alicina ao trato intestinal, tem como objetivo prolongar o prazo de validade destes componentes, pois protege-os contra radicais livres e determinados iões (Touloupakis & Ghanotaki, 2010).

Tabela 5- Componentes das várias formulações de alho. Baseado em (Amagase, 2006) (Tsai, et al., 2012)

Óleo essencial de alho	Alho em pó	Extrato de alho envelhecido	Alho macerado
1% de compostos de enxofre solúveis em óleo (Dialil sulfeto, dissulfureto de dialilo, trissulfureto de dialilo, alilmetil)	Aliina e uma pequena quantidade de compostos de enxofre solúveis em óleo	Compostos solúveis em água (Saponinas, S-alil-cisteína, Alil mercaptano)	Compostos de enxofre solúveis em óleo como a aliina
Sem alicina	Sem alicina	Pequena quantidade de enxofre solúvel em óleo (sulfeto de alilo)	Sem alicina
Nenhuma fração solúvel em água			

As diferentes formulações de alho, diferem na sua composição em termos de ingredientes, mas também nas suas ações terapêuticas. No entanto, como se vai ver adiante, estas também têm efeitos adversos e podem interagir com medicamentos (Amagase, 2006).

A escolha do suplemento mais adequado depende de vários fatores, nomeadamente, o objetivo terapêutico da toma.

4.2-Formulações e formas farmacêuticas de alho em Portugal

Em Portugal as formulações de alho existentes são as comuns: óleo essencial de alho, alho em pó, alho macerado e extrato envelhecido de alho.

Para averiguar os tipos de suplementos de alho existentes em Portugal, as suas indicações terapêuticas e a sua oscilação de preços foi realizada uma pesquisa *online* em farmácias autorizadas para venda *online* pelo infarmed (Anexo III), assim como em parafarmácias de venda online. Todas as informações seguintes foram retiradas dos *websites* das farmácias autorizadas.

As formas farmacêuticas mais comuns são as cápsulas e os comprimidos, no entanto as mais predominantes são as cápsulas.

a) Cápsulas

As cápsulas são muito utilizadas para administração oral de medicamentos e também de suplementos. Existem dois tipos de cápsulas: cápsulas duras e cápsulas moles.

As cápsulas duras são utilizadas para administração de sólidos, formulações granulosas ou purulentas e são preparadas com gelatinas. Estas podem ser fabricadas vazias e só depois é colocado o princípio ativo e os seus excipientes. Já as cápsulas moles são utilizadas para administração de líquidos que são introduzidos durante o processo de fabrico. A sua produção é feita com a adição de plastificantes como a glicerina a uma mistura de gelatinas (Pinheiro, 2008).

As formulações de alho mais comuns em forma de cápsulas são: pó de bolbo de alho em forma de cápsulas duras: óleo de alho e óleo de alho macerado. Estas são cápsulas moles revestidas por película gastrorresistente de modo a evitar a sua degradação no estômago, fator importante para evitar o odor a alho.

As cápsulas de pó de alho mais comuns são as “Arkocapsulas” indicadas para proteção cardiovascular, prevenção de doenças cardiovasculares, como anti-agregante plaquetar, prevenção da hipertensão arterial, ajudar a diminuir o colesterol, aumentar a fluidez do sangue, melhorar a circulação sanguínea e também para evitar a arteriosclerose. É aconselhada a toma de duas cápsulas ao pequeno-almoço e ao jantar e são constituídas por 330mg de alho em pó e 0,45% de alicina. A vantagem da sua utilização deve-se ao facto de serem revestidas, o que previne o hálito desagradável do consumo normal de alho por evitar a conversão de aliina em alicina pelos sucos digestivos. Já o óleo de alho

pode ser encontrado em dois tipos de formulações: cápsulas de óleo de alho ou em cápsulas de óleo de alho macerado. Ambas são indicadas pela sua ação hipercolesterolemiantes, para doenças vasculares, infecciosas e oncológicas, para o envelhecimento celular, arteriosclerose, problemas circulatórios e contra o ácido úrico. Estas também têm a vantagem de serem praticamente inodoras ao contrário do alho cru pelo fato de serem revestidas com película. A diferença entre estas formulações reside-se no facto das primeiras conterem 1 miligrama de concentrado de óleo de alho enquanto cada cápsula de óleo de alho macerado contém 1000 mg de macerado de óleo. Outra das diferenças é o preço de venda ao público destes preparados, pois regra geral, as cápsulas de óleo macerado são mais caras. Quanto à posologia, ambas indicam a toma de uma cápsula ao dia.

Para além das cápsulas apenas de alho, encontrou-se uma formulação exclusiva de uma das farmácias de venda *online*, denominada de óleo de alho e salmão. Esta é indicada como coadjuvante no tratamento de hipertensão arterial, na redução do colesterol, na prevenção da arteriosclerose, como antioxidante e antiagregante plaquetar devido à presença de óleo de alho, mas também, ações provocadas pelo óleo de salmão, como aumento das defesas celulares contra as agressões externas, como agente que previne a formação de rugas e hematomas e também como anti-hipertensor. É uma fórmula inovadora, mas ainda com pouca informação.

Como se pôde averiguar existem inúmeras formulações de alho em forma de cápsulas apesar das suas indicações serem muito semelhantes. Na tabela seguinte (Tabela 6) resumem-se as informações mais relevantes das várias formulações em cápsulas a nível nacional.

Tabela 6- Características das várias formulações de alho em cápsulas. Baseado em farmácias de venda *online*

<p>Formulações</p>	 <p>Pó de alho</p>	 <p>Óleo de alho</p>	 <p>Óleo de alho macerado</p>	 <p>Óleo de alho e salmão</p>
--------------------	---	---	---	--

Dosagem de alho	330 mg	1mg de concentrado de óleo	1000mg	Não refere
Posologia	2 cápsulas (2x dia)	1 cápsula 1 a 2x dia	1 cápsula 1x dia	1 cápsula 1 a 2x dia
Intervalo de preços	12,49€-13,95€ (50 cápsulas)	7,30€ -9,99€ (100 cápsulas)	10€-12,60€ (90 cápsulas)	Não refere

b) Comprimidos

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas obtidas por compressão. Estes também podem ser gastrorresistentes de modo a que a sua desagregação só ocorra a nível intestinal.

Existem duas formulações em forma de comprimidos de alho: alho seco em pó e extrato de alho envelhecido.


Os comprimidos de alho seco em pó são comprimidos revestidos por película gastrorresistente de forma a evitar a sua degradação antes do intestino. Estes são sugeridos pelas suas inúmeras propriedades benéficas, nomeadamente: manter o correto funcionamento do coração e dos vasos sanguíneos, contribuir para um sistema imunológico normal e apoiar a resistência do organismo ao *stress*. É aconselhada a toma de um comprimido diário que contem 300 mg de alho em pó, dos quais 4,7 mg correspondem à alicina. A vantagem indicada para a sua utilização em relação ao alho cru, baseia-se na inexistência do odor característico a alho por serem revestidos com película que evita que o comprimido se dissolva no estômago. No entanto uma das desvantagens, é o facto de ser necessário a toma de dois a três comprimidos para consumir o equivalente a um dente de alho ou 1,8-2,7 g de alho fresco.

Já os comprimidos de alho envelhecido, pelo contrário, não são tão simples de encontrar apesar das suas indicações serem semelhantes. Estes são indicados para a hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, como antiagregantes plaquetares, favorecedores da microcirculação sanguínea, adjuvante de antibióticos em distúrbios circulatórios e estados infecciosos, em situações de stresse físico e psíquico e ainda como antioxidantes. É aconselhada a toma de um ou dois comprimidos por dia às refeições. A principal vantagem referida para a sua utilização, tal como as cápsulas, é a inexistência de odor a alho, no entanto, nestes isto deve-se ao facto do envelhecimento por imersão em vinagre ou álcool a 20% estabilizar compostos instáveis e irritantes como a alicina,

através da sua conversão em compostos mais estáveis como o ajoeno e pela conversão de gama-glutamil-cisteína em S-alil-cisteína (Tsai, et al., 2012).

A tabela seguinte (Tabela 7) resume as principais características das formulações em comprimidos.

Tabela 7- Características das formulações de alho em comprimidos. Baseado em farmácias de venda online.

		
Formulações	Alho seco em pó	Extrato de alho envelhecido
Dosagem de alho	300 mg	600 mg ou 1000 mg
Posologia	1 x dia	1 a 2x dia as refeições
Intervalo de preços	9,39€-11,70€ (60 comp)	10,55€-10,99€ (30 comp. 600mg) Ou 21,66€-29,00€ (60 comp. 1000mg)

As diferentes formas farmacêuticas e diferentes formulações disponíveis não são suficientemente esclarecedoras, nomeadamente nos aspetos de dosagem. Como se verifica, duas formulações distintas de comprimidos, expressam a dosagem em teor de alho, o que não fornece informação fidedigna relativa ao teor em substância ativa em cada uma delas. Efetivamente, comprimidos com 600 mg de alho aparentemente necessitam do mesmo regime de administração (b.i.d) dos comprimidos com metade da dosagem. Outro aspeto importante é o facto dos comprimidos de extrato de alho

envelhecido, não conterem detalhada informação sobre os constituintes da formulação: será o extrato que foi adicionado a excipientes vários ou o alho envelhecido que foi pulverizado e compactado nesta forma farmacêutica? São perguntas sem resposta, o que dificulta a correta apreciação dos produtos disponíveis no mercado.

4.3- Outras preparações de alho

O extrato aquoso de alho e o extrato alcoólico de alho são duas preparações de alho que não são utilizadas como formulações de suplementos, nem são utilizadas para consumo. No entanto, são preparadas muitas vezes para utilização em experiências e investigações sobre os efeitos terapêuticos do alho. O extrato aquoso de alho é preparado por trituração de alho cru com água, seguida de filtração, imediatamente ou após extração máxima de 24 horas, e posterior armazenamento da solução obtida (Fonseca, Passos, Ninahuaman, Caroci, & Costa, 2014).

O extrato alcoólico de alho inicia-se por extração do alho com álcool durante 72 horas, seguida de filtração e evaporação do solvente (Eidi, Eidi, & Esmaili, 2006).

5-Potencial terapêutico do alho e suas formulações

5.1-Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são resultantes de um conjunto de fatores, como a hereditariedade, tabagismo e a oxidação, mas também de patologias como a hipercolesterolemia, hipertensão e diabetes, pelo que é importante uma apertada monitorização de todos eles. (Tsai, et al., 2012).

a)-Colesterol

O colesterol pode ser dividido em três tipos: colesterol total, colesterol das HDL e das LDL.

O colesterol das HDL ou lipoproteína de alta densidade é denominado como o “bom colesterol”, enquanto que as LDL ou lipoproteína de baixa densidade é denominado de “mau colesterol”.

O colesterol é formado pela ação da enzima acetil CoA através da cascata da HMG-CoA redutase em inúmeras células e tecidos. Na hipercolesterolemia ocorre maior produção de radicais livres pela ação da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) e como consequência, inativação de óxido nítrico. A formação de radicais livres também aumenta a formação de LDL oxidada (Marte & Santos, 2007).

O alho tem influência no colesterol através da sua ação sobre a enzima hepática HMG-coA redutase, enzimas da síntese de ácidos gordos, e na colesterol hidroxilase (Majewski, 2014).

Esta ação é devida principalmente à alicina e aliina (Tsai, et al., 2012). No entanto, o efeito hipocolesterolemizante também se tem verificado com outros compostos do alho como o ajoeno, dialil sulfeto e S-alil-cisteína. Estes compostos inibem a biossíntese do colesterol hepático, aumentando a rotatividade de colesterol em ácidos biliares e excreção pelo trato gastrointestinal.

As saponinas, apesar de não serem compostos de enxofre, também têm uma capacidade de inibição da absorção do colesterol no lúmen intestinal, sem alteração do colesterol de

HDL (Martínez, Corzo, & Villamiel, 2007). Também a inulina existente no alho, sendo uma fibra solúvel, possui capacidade de se ligar à água e formar um gel que inibe a absorção do colesterol.

Basicamente os mecanismos de atuação do alho sobre o colesterol são a redução da absorção, a diminuição da síntese pelo organismo e o aumento da excreção (Chagas, et al., 2012).

Nos últimos anos, o alho tem sofrido inúmeros estudos, não só cru, mas também as suas formulações como alho em pó ou óleo de alho. Em seguida, descrevem-se alguns dos estudos mais relevantes.

Um estudo realizado em 23 voluntários com hipercolesterolemia, aos quais se administraram 10 gramas de extrato de alho durante 4 meses, permitiu verificar uma redução dos valores de colesterol total, LDL e triglicéridos, com aumento das HDL (Durak, et al., 2004).

Num outro estudo, a administração diária de 600 mg de alho em pó, durante 12 semanas, a uma amostra de 42 homens, revelou uma diminuição significativa dos valores de colesterol total (7,6%) e de LDL, assim como um aumento de 11,5% das HDL. (Sobenin, Andrianova, Demidova, Gorchakova, & Orekhov, 2008).

Relativamente ao macerado de óleo de alho, quando administrado 1620 mg (6 cápsulas diárias), durante 1 mês, em 70 indivíduos (38 mulheres e 32 homens) com hipercolesterolemia e hipertensão arterial, permitiu reduzir significativamente os níveis de triglicéridos, LDL e colesterol total (G, J, & D, 2008).

Numa meta análise de 29 ensaios onde avaliaram a influência do alho nos níveis de colesterol total no sangue, triglicéridos, HDL e LDL, concluiu-se que este permite diminuir os níveis de colesterol total e de triglicéridos, no entanto não ocorreu nenhuma alteração nos níveis de LDL e de HDL (R, CM, CI, & KM, 2009).

Num outro estudo realizado em 51 doentes coronários (homens e mulheres) controlado por placebo durante 12 meses, concluiu-se que uma dose diária de 300mg de alho em pó, 2 vezes ao dia, permite reduzir em cerca de 30% o colesterol LDL e diminuir o risco cardiovascular 1,5 vezes em homens e cerca de 1,3 vezes nas mulheres (Sobenin, et al., 2010).

Também uma análise de 26 estudos concluiu que a administração de alho em pó ou extrato de alho envelhecido permite diminuir o colesterol total e os triglicéridos em concentrações mais significativas que nos grupos placebo (Tao, et al., 2012).

Numa meta análise de 39 estudos sobre o efeito do alho no colesterol total, triglicéridos, HDL e LDL concluiu-se quanto ao efeito benéfico destes preparados. Nesta análise a administração de preparados de alho durante 2 meses permitiu observar uma redução de 17mg/dl do colesterol total e de 9 mg/dl das LDL em indivíduos com hipercolesterolemia. No entanto, não ocorreram alterações dos níveis de triglicéridos e ocorreu apenas uma pequena alteração nas HDL (Ried, Toben, & Fakler, 2013).

Em animais, principalmente ratos e coelhos, também foram realizados estudos para avaliar o efeito do alho nos níveis de colesterol.

Em ratos e coelhos verificou-se o efeito de óleo de alho sobre o colesterol total dos animais, tendo-se verificado uma diminuição do colesterol total e LDL e um aumento das HDL (Martínez, et al., 2007).

Por outro lado, Klassa, Grosseli, Kiyomura, e Alves (2013) realizaram um estudo com coelhos hipercolesterolémicos onde demonstraram que o extrato de alho não tem qualquer efeito no colesterol destes animais. Neste estudo foram usados dois grupos de 3 coelhos. Ambos os grupos receberam uma dieta hipercolesterolêmica de modo a promover o aumento dos níveis de colesterol no sangue. Em seguida, um dos grupos recebeu simultaneamente tratamento com alho durante 42 dias (teste) e o outro grupo recebeu água (controle). Após tratamento com alho verificou-se que os níveis de colesterol no grupo teste diminuíram ligeiramente em relação ao controle, no entanto, essa diminuição não foi significativa. Quanto aos níveis de colesterol de LDL e HDL, observou-se um aumento dos valores de HDL e diminuição das LDL no grupo teste, mas nenhuma das variações foi significativa (Klassa, et al., 2013).

Tende, Ayo, Mohammed e Zezi, (2015), também estudou o potencial do alho e do gengibre em ratos e gatos sobre o colesterol e a pressão arterial.

Para estudar o efeito do alho no colesterol foram utilizados 3 grupos constituídos por ratos. Um primeiro onde foi administrado 20mg/Kg de peso de alho em pó, um segundo onde foi administrado 40mg/Kg de alho em pó e outro que serviu de grupo controle onde foi administrado 1 mg de água destilada. O estudo permitiu concluir que o alho reduz significativamente ($P < 0,05$) o colesterol total, os triglicéridos e os níveis de LDL em ambas as dosagens em comparação com o grupo controle (Tende, et al., 2015).

Também Ebrahimi *et al.* (2015), utilizou ratos para verificar o efeito de extratos de alho em pó nos níveis lipídicos. Neste estudo foram utilizados 4 grupos de 10 ratos. O grupo I foi utilizado como grupo controle, alimentado com uma dieta normal. O grupo II

também foi alimentado com uma dieta normal acrescida de 10% de gordura com colesterol e os grupos III e IV, para além de receberem uma dieta hiperlipidêmica, receberam, respetivamente, 200mg/Kg e 400mg/Kg de extrato de alho.

Após 2 semanas de tratamento verificou-se para os grupos III e IV um aumento significativo das LDL em comparação com o controlo. No entanto, a utilização de 400mg/Kg de alho permitiu um aumento menor que a utilização de 200mg/Kg de alho (Ilustração 4a). Mas após 4 semanas de tratamento, verificou-se uma diminuição significativa dos valores de LDL, principalmente na utilização de doses maiores de alho (Ilustração 4b) (Ebrahimi, et al., 2015).

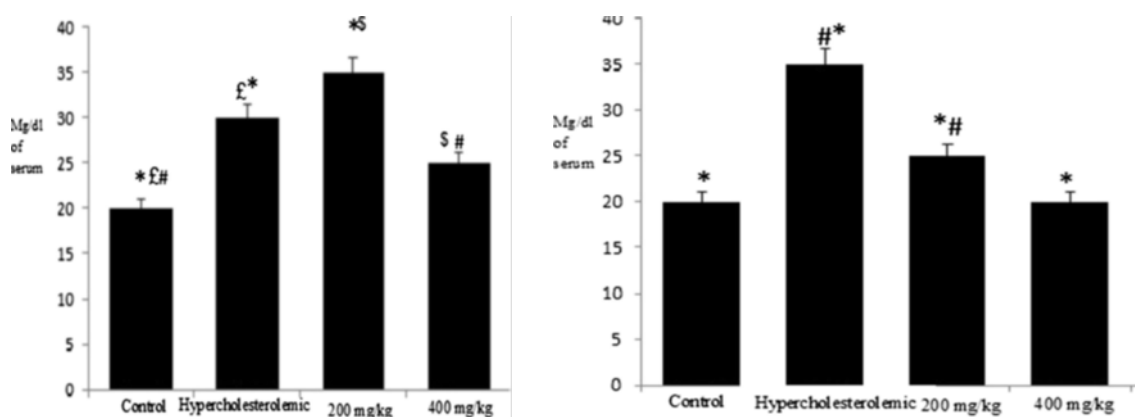


Ilustração 4- Valores (mg/dl) do colesterol de LDL após 2 semanas (a-esquerda) de tratamento com alho e de 4 semanas (b-direita) (Ebrahimi, et al., 2015)

No que diz respeito às HDL verificou-se um ligeiro aumento dos níveis em relação aos indivíduos não tratados e com hipercolesterolemia após 2 semanas de tratamento (Ilustração 5a) e uma diminuição significativa em relação ao controlo e aos hipercolesterolémicos após 4 semanas de tratamento (Ilustração 5b) (Ebrahimi, et al., 2015).

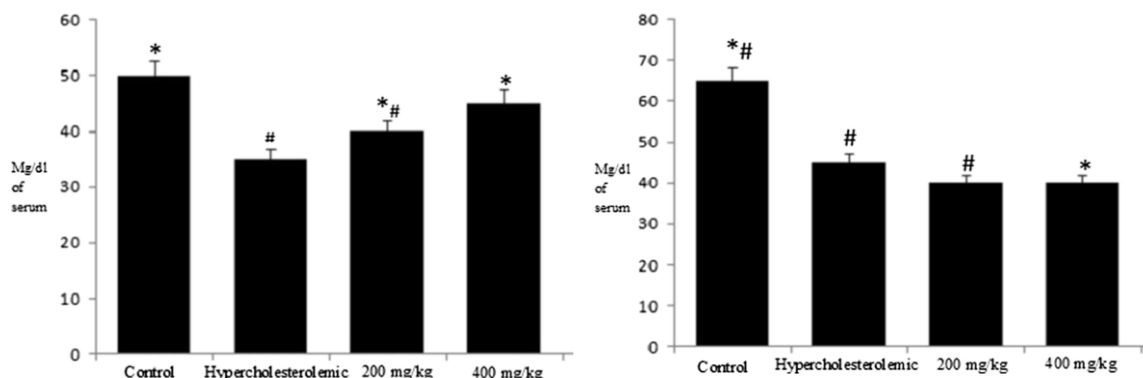


Ilustração 5- Valores (mg/dl) do colesterol de HDL após 2 semanas (a-esquerda) de tratamento com alho e de 4 semanas (b-direita) (Ebrahimi, et al., 2015)

Este estudo permitiu concluir que o extrato de alho em pó pode diminuir o nível de colesterol, como as LDL e melhorar o perfil lipídico, como as HDL (Ebrahimi, et al., 2015).

Um outro estudo, que utilizou o extrato de alho envelhecido, teve como objetivo observar o efeito hipolipemiante do extrato de alho envelhecido e da S-alil-cisteína em 2 grupos de ratos. O primeiro grupo foi alimentado com uma dieta normal (NFD) enquanto o segundo com uma dieta rica em gordura (HFD). Ambos os grupos foram subdivididos em 5 subgrupos diferentes. Em seguida descreve-se a sua composição (Tabela 8).

Tabela 8- Constituição dos grupos utilizados no estudo. Baseado em (Asdaq, 2015).

Grupo I	Grupo II
NFD controlo	HFD controlo
NFD+ 2 ml/Kg de extrato	HFD+ 2 ml/Kg de extrato
NFD+ 5ml/Kg de extrato	HFD+ 5ml/Kg de extrato
NFD+13,1mg/Kg de S-alil-cisteína	HFD+13,1mg/Kg de S-alil-cisteína
NFD+32,76mg/Kg de S-alil-cisteína	HFD+32,76mg/Kg de S-alil-cisteína

Todos os tratamentos foram realizados durante 5 dias, após os quais, se verificou que os níveis de colesterol total, triglicéridos e LDL diminuiram em todos os subgrupos apesar da maior diminuição ocorrer nos ratos que consumiam NFD+5 ml/Kg de extrato.

Por outro lado, os valores de HDL aumentaram de forma significativa em todos os ratos. No grupo II observou-se um comportamento semelhante ao grupo I.

Este estudo permitiu concluir que o extrato de alho envelhecido tem uma ação hipolipemiante, não só pelo composto S-alil-cisteína mas também pelos seus restantes componentes (Asdaq, 2015).

A Tabela 9 resume alguns dos estudos do efeito do alho na colesterolémia.

Tabela 9- Resumo dos estudos do efeito do alho na colesterolémia.

Formulação	Dose (diária)	População	Duração	Efeitos	Referência
Extrato de alho	10 g	23 Voluntários hipercolesterolêmicos	4 meses	↓ colesterol total, LDL e triglicerídeos, ↑HDL	(Durak, et al., 2004)
Extrato de alho	-----	6 Coelhos	42 dias	colesterol total, LDL e HDL/(Sem alterações significativas)	(Klassa, et al., 2013)
Extratos de alho em pó	200mg/Kg e 400mg/kg	10 Ratos	4 semanas	↓ LDL, ↑ HDL	(Ebrahimi, et al., 2015)
Extrato de alho e S-alil-cisteína	2 ml/Kg e 5ml/Kg de extrato, 13,1mg/Kg e 32,7 mg/Kg de S-alil-cisteína	Ratos	5 dias	↓ colesterol total, triglicerídeos e LDL	(Asdaq, 2015)
Alho em pó e extrato de alho envelhecido	-----	Meta análise de 26 estudos	-----	↓ triglicerídeo, e colesterol total	(Tao, et al., 2012)
Alho em pó	600 mg	42 Homens	12 semanas	↓ colesterol total e LDL ↑HDL	(Sobenin, et al., 2008)
Alho em pó	600 mg	51 Doentes coronários	12 meses	↓ LDL	(Sobenin, et al., 2010)
Alho em pó	20mg/Kg e 40mg/Kg	Ratos	-----	↓ colesterol total, triglicéridos e LDL	(Tende, et al., 2015)
Óleo de alho	-----	Ratos e coelhos	-----	↓ colesterol total e LDL ↑ HDL	(Martínez, et al., 2007)
Macerado de óleo de alho	1620 mg	70 Indivíduos	-----	↓ colesterol total e triglicerídeos, Igual LDL e HDL	(G, et al., 2008)

Formulação	Dose (diária)	População	Duração	Efeitos	Referência
Várias	Meta análise de 29 ensaios	-----	-----	↓ colesterol total e triglicerídeos, Igual LDL e HDL	(R, et al., 2009)
Várias	Meta análise de 39 estudos	-----	2 meses	↓ colesterol total e LDL, triglicerídeos igual e ↑ Lig HDL	(Ried, et al., 2013)

b) Hipertensão arterial

A hipertensão arterial esta diretamente relacionada com as doenças cardiovasculares, mas também com a hipercolesterolemia, já que o colesterol aumenta a tensão arterial devido a sua ação sobre o óxido nítrico. O óxido nítrico é um componente que interfere nos mecanismos envolvidos na pressão arterial, nomeadamente na regulação do fluxo sanguíneo através da sua ação sobre a resistência vascular, regulação do diâmetro dos vasos e do fluxo sanguíneo. Também o sistema renina-angiotensina aldosterona é responsável pela regulação da pressão arterial através da sua ação sobre a resistência vascular das artérias (Marte & Santos, 2007).

O alho tem uma ação hipotensora devido à sua capacidade de aumentar a produção de óxido nítrico e assim a sua ação sobre os vasos e fluxo sanguíneo pelo aumento da concentração intracelular de GMP cíclico (Tsai, et al., 2012). Ele também interfere no bloqueio da produção de angiotensina II pela inibição da enzima que converte a angiotensina I em II, promovendo assim a vasodilatação. Para além disso, este também é capaz de inibir a adenosina desaminase que é uma enzima que é responsável por converter a adenosina em iosina. A adenosina tem uma função vasodilatadora e assim, hipotensora (Chagas, et al., 2012).

Uma meta análise de 11 estudos que utilizavam suplementos de pó de alho, extrato de alho envelhecido, óleo de alho e placebo em doses diárias de 600 e 900 mg durante 12 a 23 semanas para concluir sobre o efeito do alho na pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em grupos de indivíduos normotensos e hipertensos, concluiu que o alho tem um efeito significativo na PAS com uma redução em média de 4,56 mmHg em comparação com o placebo. No grupo com hipertensão as preparações de alho reduziram cerca de 8,38 mmHg em relação ao placebo, enquanto, que os normotensos não apresentaram alterações significativas. Já a PAD, diminuiu cerca de $7,3 \pm 1,5$ mmHg no grupo de hipertensos, mas não sofreu alterações significativas no grupo de normotensos (Ried, Frank, Stocks, Fakler, & Sullivan, 2008).

Um outro estudo que permitiu avaliar o efeito do extrato de alho envelhecido como adjuvante da terapêutica hipertensiva em indivíduos tratados, mas com hipertensão não controlada concluiu que o alho tem capacidades redutoras da tensão arterial. Neste estudo utilizaram-se 50 pacientes que constituíam 2 grupos. Um que recebeu quatro cápsulas de extrato de alho envelhecido (960 mg de alho e 2,4 mg de S-alil-cisteína) por dia durante 12 semanas e outro que recebia placebo. Neste concluiu-se que após 12

semanas de tratamento ocorreu uma diminuição da pressão arterial sistólica de $10,2 \pm 4,3$ mmHg em relação ao grupo placebo. Esta diminuição apenas ocorreu em indivíduos com PAS ≥ 140 mmHg, no entanto, não se observaram alterações significativas nos indivíduos com PAS <140 mmHg (Ried, Frank, & Stocks, 2010).

Um outro estudo utilizou 79 indivíduos com hipertensão sistólica descontrolada durante 12 semanas para concluir à cerca do efeito do extrato de alho envelhecido sobre a pressão arterial. Os indivíduos tomaram uma, duas ou quatro cápsulas diárias consoante o grupo onde se inseriam. Existiam 3 grupos que eram tratados respetivamente com 240 (1 cápsula), 480 (2 cápsulas) ou 960 mg (4 cápsulas) de extrato e 0,6, 1,2 ou 2,4 mg de S-alil-cisteína, respetivamente.

Este estudo demonstrou que a toma diária de 2 cápsulas com 480 mg de extrato de alho envelhecido e 1,2 mg de S-alil-cisteína durante 12 semanas permitiu diminuir em $11,8 \pm 5,4$ mmHg a PAS. Já o grupo que consumia 4 cápsulas (960 mg) após 8 semanas apresentou uma diminuição de $7,4 \pm 4,1$ mmHg. O tratamento com uma cápsula não demonstrou alterações significativas e a PAD não sofreu alterações significativas em qualquer uma das dosagens (Ried, Frank, & Stocks, 2013).

Em 2014, numa meta análise sobre o efeito das preparações de alho na pressão arterial, de 9 estudos envolvendo 482 pacientes com um período de tratamento entre 8 e 26 semanas, concluiu-se que o alho tem propriedades redutoras da PAS e PAD, mas os autores referem que “a prova não é forte” (Rohner, Ried, Sobenin, Bucher, & Nordmann, 2014).

Já em 2015 Hom, Budoff e Luo, estudaram o potencial de 1000 mg de extrato de alho envelhecido ou de placebo durante 12 meses, tendo observado uma diminuição significativa de 6,7 mm de Hg na pressão arterial diastólica (Hom, Budoff, & Luo, 2015).

Uma revisão de 7 estudos controlados com placebo revelou que o alho tem um efeito significativo na redução da PAS em 6,71 mmHg e 4,79 mmHg na PAD em indivíduos hipertensos (Xiong, et al., 2015).

Uma outra análise de 18 estudos incluindo 7 estudos com hipertensos, 6 com normotensos e 5 com ambos os grupos, permitiu avaliar o efeito de 300 mg/dia a 2400 mg/dia de alho durante 2 a 24 semanas. Destes, 14 estudos utilizaram alho em pó, 3 extrato de alho envelhecido e 1 utilizou óleo de alho. Todos, exceto 1, relataram tanto a PAS como a PAD de 2 a 24 semanas. O número de indivíduos variou de 735 a 799.

Toda esta meta análise mostrou que as preparações de alho utilizadas reduziram em média cerca de 3,75 mmHg a PAS e 3,39 mmHg a PAD em relação ao placebo. No grupo de hipertensos verificaram uma diminuição de 4,4 mmHg na PAS e de 2,68 mmHg na PAD, no entanto, não verificaram alterações significativas nos normotensos (Wang, Yang, Qin, & Yang, 2015).

O estudo de Tende et al, (2015) para além de avaliar o efeito do alho na hipercolesterolemia em ratos também procurou apreciar o efeito do extrato de alho em pó na pressão arterial de gatos. Este estudo com a administração de 0,1; 1; 10 e 20 ml de extrato de alho em pó concluiu que este tem um efeito significativo na redução da PAS e na PAD (Tende, et al., 2015). A Tabela 10 resume os estudos do efeito do alho na pressão arterial.

Tabela 10- Resumo dos estudos do efeito do alho na pressão arterial

Formulação	Dose (diária)	População	Duração	Efeitos	Referência
EAE	960 mg extrato e 2,4 mg de S-alil-cisteína	50 normo e hipertensos	12 semanas	↓ PAS (hipertensos) Sem alteração (normotensos)	(Ried, et al., 2010)
EA	240, 480 e 960 mg de extrato e 0,6; 1,2 ou 2,4 mg de S-alil-cisteína	79 doentes com HS descontrolada	12 semanas	↓ PAS (480 e 960 mg) PAS inalterada (240 mg) e PAD inalterada (todas doses)	(Ried, et al., 2013)
EAE	1000 mg	161 Indivíduos	12 meses	↓ PAD	(Hom, et al., 2015)
EAE, Pa e OA	600 e 900 mg	Indivíduos normo e hipertensos	12 a 23 semanas	↓ PAS e PAD (hipertensos). Sem alteração (normotensos)	(Ried, et al., 2008)
EAE, PA e OA	Meta análise de 18 estudos: 300 a 2400 mg	735 a 799 Indivíduos	2 a 24 semanas	↓ PAS e PAD	(Wang, et al., 2015)
EAP	0,1; 1; 10 e 20 ml	4 Gatos	-----	↓ PAS e PAD	(Tende, et al., 2015)
Várias	Meta análise de 9 estudos	482 Indivíduos	8 a 26 semanas	↓ PAS e PAD	(Rohner, et al., 2014)
Várias	Meta análise de 7 estudos	Indivíduos hipertensos	-----	↓ PAS e PAD	(Xiong, et al., 2015)

EA- extrato de alho; EAE: extrato de alho envelhecido; Pa: pó de alho; OA: óleo de alho; EAP: extrato de alho em pó. PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; HS: hipertensão sistólica

c)-Diabetes

A diabetes é uma patologia causada pelo aumento dos níveis de açúcar no sangue.

Este aumento, é causado por uma resposta defeituosa ou deficiente da secreção de insulina, evitando que ocorra a metabolização dos açúcares e por sua vez conduzindo à sua acumulação no sangue (Basho & Bin, 2010).

O benefício do alho como antidiabético deve-se ao fato de ele ser capaz de estimular a produção de insulina pelo pâncreas (Martínez, et al., 2007).

Vários estudos têm, nos últimos anos, demonstrado as capacidades hipoglicemiantes das inúmeras formulações de alho existentes.

Eidi, Eidi, e Esmaeili, (2006) em 2005 utilizaram extrato alcoólico de alho em doses de 0,1; 0,25 e 0,5 g / kg de peso, durante 14 dias, em ratos diabéticos e não diabéticos. Foi também administrada glibenclamida, um antidiabético oral, noutro grupo de ratos diabéticos. Neste estudo observou-se que o alho nas doses de 0,25 e 0,5 g/kg permitiu obter uma diminuição significativa dos níveis de glicemia (Ilustração 6) triglicéridos, colesterol, ureia e ácido úrico. Observou-se também uma maior eficácia do alho relativamente à glibenclamida (Eidi, Eidi, & Esmaeili, 2006).

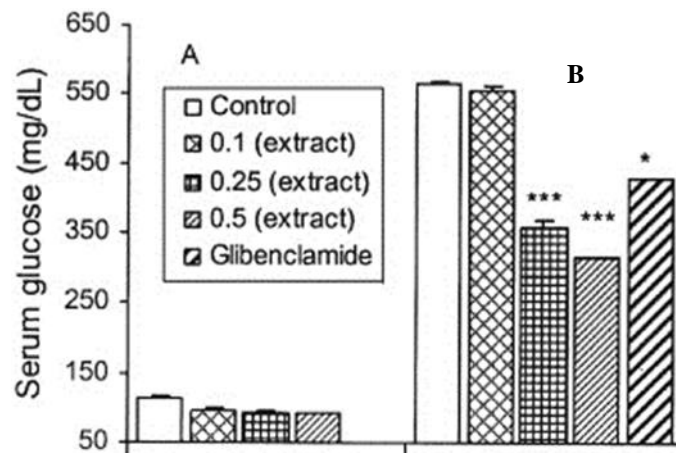


Ilustração 6- Valores de glicemia das várias doses de extrato nos grupos de ratos normais (A) e diabéticos (B) (Eidi, et al., 2006). * $p < 0,05$ e *** $p < 0,001$

Num outro estudo de Islam e Choi (2008) realizado em ratos com diabetes tipo II durante 4 semanas, foram avaliadas as potencialidades do alho e do gengibre no controlo da glicemia. O estudo utilizou 6 grupos com 8 ratos cada (Tabela 11).

Tabela 11- Constituição dos grupos do estudo de (Islam & Choi, 2008)

Grupo	Constituição
Controlo normal	Ratos normais
Controlo diabético	Ratos com hiperglicemia
Alto gengibre	Ratos com hiperglicemia + 2,0% de gengibre seco
Baixo gengibre	Ratos com hiperglicemia + 0,5% de gengibre seco
Alto alho	Ratos com hiperglicemia + 2,0% de pó de alho
Baixo alho	Ratos com hiperglicemia + 0,5% de pó de alho

Após as 4 semanas verificou-se que os grupos contendo alho e gengibre demonstraram uma maior tolerância à glicose, no entanto, a glicemia em jejum e a hemoglobina glicada não foram alteradas pelo consumo de alho ou gengibre. Os autores concluíram que o alho é insulinoatrópico em vez de ser hipoglicemiante (Islam & Choi, 2008).

Uma meta análise de 10 estudos, realizada por Kook, Kim e Choi (2009) concluiu que o alho não tem qualquer influência significativa nos níveis de glicemia no sangue.

A maioria dos estudos utilizou 3 grupos: grupo de ratos normais, grupo diabético tratado com alho, cebola ou componentes individuais da cebola ou alho, como S-alil-cisteína e S-metilcisteína e ratos diabéticos não tratados.

Após medição da glicemia, colesterolémia total, trigliceridémia, entre outros, apenas se observaram diferenças significativas nos componentes individuais da cebola e extrato de cebola, ao contrário do alho que não mostrou capacidades significativas a este nível (Kook, et al., 2009).

Noutro estudo conduzido em ratos aos quais foi induzida diabetes, procurou-se averiguar as capacidades do alho cru e de outros componentes. Os ratos em estudos foram agrupados como se indica na (Tabela 12- Condições do estudo de Tabela 12).

Tabela 12- Condições do estudo de (Madkor, Mansour, & Ramadan, 2011)

Grupo	Condições
1	Ratos alimentados com água destilada
2	Ratos alimentados com 200 mg/Kg de bolbo de alho cru ou gengibre ou suspensão de pó de rizoma de curcuma
3	Ratos alimentados com 200 mg/Kg da mistura de especiarias do grupo 2

Após 28 dias observou-se que estas especiarias melhoraram os valores de glicemia e de dislipidemias, sendo que o alho demonstrou uma melhoria significativa nos níveis de glicemia, lípidos e oxidação comparado com as restantes especiarias (Madkor, et al., 2011).

Noutro estudo, foram administrados comprimidos de alho em doses diárias de 300, 600, 900, 1200 e 1500 mg, a indivíduos, durante 24 semanas. Neste estudo também existiu um grupo controlo, que recebeu placebo, e outro que recebeu metformina (500mg). Para além de estudar o efeito destes comprimidos na glicemia, avaliou também o efeito na HbA1c, uma hemoglobina denominada glicada que permite identificar altos níveis de glicemia no sangue. Este concluiu que o consumo de alho durante 24 semanas melhora os níveis de HbA1c e diminui os níveis de glicemia em jejum (Phil , Khan, & Ashraf, 2011).

A diabetes pode causar lesões a nível do córtex, assim, o alho tendo ação ao nível da diabetes poderá ter uma proteção contra lesões do córtex. Um estudo de Khalaf (2012), conduzido em ratos, averiguou esta ação protetora do alho. Os animais foram divididos em quatro grupos Tabela 13- Constituição dos grupos do estudo de (Tabela 13).

Tabela 13- Constituição dos grupos do estudo de (Khalaf, 2012)

Grupo	Condições
GIa	Consumo de água destilada (grupo controlo)
GIb	Administração de 100mg/Kg de alho em pó
GIIa	Diabéticos não tratados (consumo de água destilada)
GIIb	Diabéticos tratados com 100mg/Kg de alho em pó

Após 8 semanas Khalaf (2012) demonstrou que o grupo 1b sofreu diminuição de 28,8% dos seus níveis de glicemia e o grupo 2b demonstrou uma diminuição de 29,6% do nível de glicemia em jejum (Ilustração 7) e ausência de grande parte das lesões do córtex que formam visíveis nos ratos diabéticos não tratados (Khalaf, 2012).

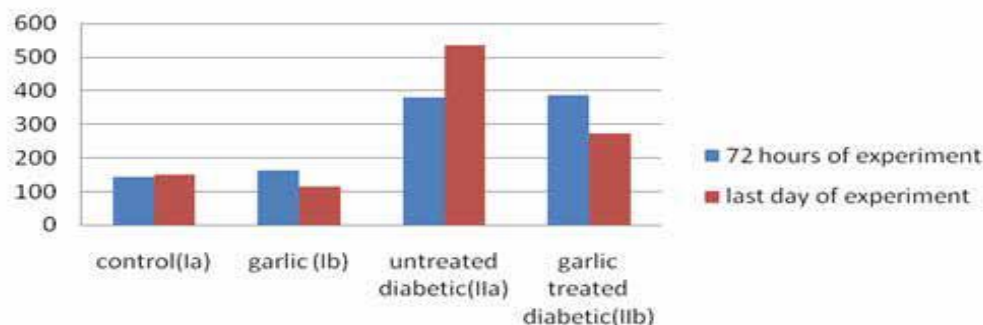


Ilustração 7- Valores de glicemia em jejum (mg/dl) dos 4 grupos após 72 horas e 8 semanas de tratamento (Khalaf, 2012)

Num outro estudo conduzido em 24 coelhos, repartidos em quatro grupos como indicado na (Tabela 14), procurou averiguar o potencial antidiabético do extrato de alho.

Tabela 14- Condições do estudo de Sher, Shah, Bukhsh, Murtaza, & Mahmood (2012)

Grupo	Condições
1A	Coelhos normais administrados com 250 ou 300 ou 350 mg/Kg de alho
1B	Coelhos diabéticos administrados com 250 ou 300 ou 350 mg/Kg de alho
2A	Coelhos normais administrados com 250 ou 375 ou 500 mg/Kg de metformina
2B	Coelhos diabéticos administrados com 250 ou 375 ou 500 mg/Kg de metformina

Quatro horas após a administração de alho observou-se que este tem uma ação redutora da glicemia em coelhos normais e diabéticos, mas também ação redutora dos triglicéridos e colesterol. No entanto, a ação verificada sobre a glucose foi menor para o alho do que para a metformina, ao contrário da sua ação hipolipemiante (Sher, et al., 2012).

Também Kumar *et al* (2013) utilizou 60 indivíduos com diabetes tipo II e obesidade para estudar o alho como adjuvante da terapêutica antidiabética, durante 12 semanas. Os 60 indivíduos foram divididos em 2 grupos: um que recebeu 500 mg de metformina 2 ou 3 vezes ao dia e o segundo grupo recebeu 250 mg de alho 2 ou 3 vezes ao dia juntamente com 500 mg 2 ou 3 vezes ao dia de metformina, consoante o seu perfil de glicemia. Foi observado o perfil glicémico as 0, 2, 4, 6, 8 e 12 semanas.

Este concluiu que após 12 semanas o grupo que consumia alho teve uma maior eficácia na redução dos seus valores de glicemia e melhoria do seu perfil lipídico. Assim, estes autores concluíram que o alho é um bom adjuvante da terapêutica antidiabética

(Kumar, et al., 2013).

A Tabela 15 resume os estudos do efeito do alho na diabetes.

Tabela 15- Resumo dos estudos do efeito do alho na diabetes.

Formulação	Dose diária	População	Duração	Efeitos	Referência
Extrato alcoólico de alho	0,1; 0,25 e 0,5 g / kg de peso	54 Ratos (30 diabéticos e 24 ratos normais)	14 dias	↓ níveis de glicemia, triglicerídeos, colesterol, ureia e ácido úrico	(Eidi, et al., 2006)
Extrato de alho	250 ou 300 ou 350 mg/Kg	24 Coelhos,	4 horas	↓ glicemia, triglicerídeos e colesterol	(Sher, et al., 2012)
Pó de alho	0,2 e 2,5 % de gengibre seco e pó de alho	6 Grupos com 8 ratos cada com diabetes tipo II	4 semanas	Insulinotrópico Não hipoglicemiante	(Islam & Choi, 2008)
Alho em pó	100mg/Kg	25 Ratos	8 semanas	↓ glicemia e lesões do córtex	(Khalaf, 2012)
Comprimidos de alho	300, 600, 900, 1200 e 1500 mg	35 Ratos	24 semanas	Melhoria dos níveis de HbA1c e ↓ dos níveis de glicemia em jejum	(Phil, et al., 2011)
Comprimidos de alho	250 mg 2 ou 3 vezes ao dia	60 Indivíduos com diabetes tipo II e obesidade	12 semanas	↓ glicemia e melhoria do seu perfil lipídico	(Kumar, et al., 2013)
Alho cru	200 mg/Kg	Ratos diabéticos	28 dias	↓ Níveis de glicemia, lípidos e oxidação	(Madkor, et al., 2011)
Várias	Meta análise de 10 estudos	-----	-----	Não ocorreram alterações significativas	(Kook, et al., 2009)

5.2-Antioxidante

A oxidação é um mecanismo que atua nas proteínas, lípidos e células de DNA. É o principal mecanismo responsável pelo envelhecimento cutâneo e outras doenças relacionadas com o envelhecimento como o Alzheimer e o câncer (Santhosha, et al., 2013).

Os principais responsáveis por este processo são os radicais livres que são formados através da redução do oxigênio e necessitam de ser eliminados pelo mecanismo antioxidante, de modo a proteger as células. Os principais mecanismos antioxidantes são três: a) inibição da formação de radicais livres; b) remoção dos danos e reparação das células e por fim, c) proteção das células dos mecanismos oxidantes.

Existem inúmeros compostos antioxidantes como é o caso do selênio, compostos de enxofre (aliciina, alicina e ajoeno) e compostos fenólicos, estes compostos existem no alho e são responsáveis pelas suas propriedades a este nível. Estes compostos são os principais componentes responsáveis pela eliminação de radicais livres, proteção da célula contra os danos celulares e manutenção das células (Chagas, et al., 2012).

São poucos os artigos que referem estudos alusivos às capacidades antioxidantes do alho e os seus compostos. Em seguida referem-se alguns.

Borek, (2001) refere que o extrato de alho envelhecido tem compostos que permitem prevenir danos oxidantes, através da alteração de moléculas instáveis com propriedades antioxidantes e através do aumento de compostos como s-alil-cisteína.

Este também refere que o extrato de alho envelhecido tem capacidade de inibir a carcinogénese e defender o organismo contra radicais livres, por UV e radiação ionizante (Borek, 2001).

Uma revisão feita em 2003 também refere potencial antioxidante do alho, principalmente o extrato de alho envelhecido. O alho bruto também demonstrou este potencial, no entanto, grandes quantidades demonstram efeitos tóxicos no fígado, rim e coração (Banerjee, Mukherjee, & Maulik, 2003).

O estudo de Durak, et al (2004) que avaliou o efeito do extrato de alho no colesterol, como já foi falado anteriormente no capítulo do colesterol, também estudou o efeito antioxidante desta preparação. Este visualizou que o alho tem potencial antioxidante por ter capacidade de diminuir os níveis e reações de oxidação pelo corpo (Durak, et al., 2004).

O alho em combinação com a cebola, um legume também da família *Allium*, tem demonstrado um efeito antioxidante na doença hepática gordurosa, uma doença que contempla uma lesão no fígado provocada por gordura. O estudo foi realizado em 90 ratos dos quais uns eram normais e outros que sofreram indução de lesão hepática. Os ratos com lesão receberam dietas ricas em gordura, dieta normal, tratamento com alho, tratamento com cebola ou tratamento com alho e cebola. O tratamento com alho, cebola ou ambos ocorreu durante 8 semanas. Após a conclusão do estudo foram observados e medidos parâmetros como o *stress* oxidativo e foram realizadas histologias ao fígado. Este estudo determinou que a combinação de ambos os vegetais da família *Allium* permite diminuir a lesão hepática, marcadores de oxidação e a peroxidação lipídica (El-Din, Sabra, Hammam, Ebeid, & El-Lakkany, 2014) .

Já em 2015, um estudo de Nasr e Ibrahim, utilizaram 24 ratos para estudar o efeito do extrato de alho envelhecido sobre a nefrotoxicidade e alterações estruturais provocadas pela cisplatina, um antineoplásico com muitos efeitos a nível renal. Este dividiu os ratos em 3 grupos, um primeiro tratado com 250mg/kg/dia de extrato de alho envelhecido durante 21 dias, um segundo tratado com 7,5mg/kg no dia 16 em dose intraperitoneal de cisplatina e um ultimo tratado com 250mg/kg/dia de alho durante 21 dias e 7,5mg/kg de cisplatina em dose intraperitoneal no dia 16.

Após o tratamento verificou-se que o extrato de alho envelhecido é capaz de melhorar as alterações estruturais provocadas pela cisplatina e demonstrou efeitos antioxidantes que permitem melhorar os efeitos nefrotóxicos provocados por este fármaco (Nasr & Ibrahim, 2015).

A S-alil-cisteína também já foi demonstrada como neuroprotetor contra acidentes vasculares cerebrais, isto devido ao seu efeito na ativação da proteína Nrf2, um fator nuclear regulador da expressão de antioxidantes. Este refere que este composto atua como protetor contra o oxigénio e danos oxidativos provocados pela privação da glicose. Assim, este artigo veio comprovar que S-alil-cisteína, existente em abundância no extrato de alho envelhecido, atua indiretamente na produção de antioxidantes. Este fornece também a primeira evidência da capacidade de S-alil-cisteína ativar Nrf2 e assim servir como potencial terapêutico do acidente vascular cerebral (Shi, et al., 2015). A Tabela 16 resume os estudos do efeito do alho como antioxidante.

Tabela 16- Resumo dos estudos do efeito como antioxidante.

Formulação	Dose (diária)	População	Duração	Efeitos	Referência
Extrato de alho envelhecido	-----	-----	-----	Alteração de moléculas instáveis, ↑s-alil-cisteína, inibir a carcinogênese e defender o organismo contra radicais livres	Citado por (Borek, 2001)
Extrato de alho envelhecido	250mg/Kg/dia de extrato de alho envelhecido e 7,5mg/Kg de cisplatina,	24 Ratos	21 dias	Melhoria das alterações estruturais e efeitos antioxidantes que melhoraram os efeitos nefrotóxicos	(Nasr & Ibrahim, 2015)
Extrato de alho envelhecido e alho bruto	Revisão	----	-----	Potencial antioxidante	(Banerjee, et al., 2003)
Extrato de alho	10 g	23 voluntários com colesterol	4 meses	↓ níveis e reações de oxidação pelo corpo	(Durak, et al., 2004)
Alho em combinação com a cebola	-----	90 Ratos normais e com lesão hepática,	8 semanas	↓lesão hepática, marcadores de oxidação e a peroxidação lipídica	(El-Din, et al., 2014)
S-alil-cisteína	-----	Culturas de neurónios e ratos	-----	Ativação de Nrf2, proteção contra o oxigénio e danos oxidativos provocados pela privação da glicose	(Shi, et al., 2015)

5.3-Antitumoral

Recentemente tem-se falado e descrito o potencial do alho sobre o cancro. Alguns artigos referem que compostos do alho, como combinações de enxofre, têm capacidade de diminuir a prevalência de cancro do reto, pele, útero, pulmão esófago, oral, mama, gástrico, sangue e bexiga (Majewski, 2014).

Pensa-se que o alho atua nos mecanismos moleculares envolvidos na carcinogénese, como a proliferação e diferenciação celular, eliminação de radicais livres, mutagénese e angiogénese (

Tabela 17). O alho demonstra capacidades de redução de células do cancro, pelo bloqueio da fase G2/M do ciclo celular, assim como também demonstra capacidades preventivas (Bayan, et al., 2014).

Tabela 17- Mecanismos de atuação do alho sobre a carcinogénese (Tsai, et al., 2012)

-
1. Induz a apoptose / prisões do ciclo celular
 2. Blocos invasão / metástase
 3. Suprime a proliferação celular
 4. Inibe a ativação do agente cancerígeno
 5. Melhoria antioxidante
 6. Diminuição da atividade da acetilação de histonas
 7. Interrompe a polimerização da tubulina
 8. Alterações na atividade do proteossoma
-

Também existe evidência da capacidade do composto, S-alillmercapto-cisteína, inibir as metástases a nível pulmonar e a nível da glândula suprarrenal.

Alguns artigos relatam uma menor suscetibilidade para o cancro do cólon e do estômago, em indivíduos que consumiam grandes quantidades de alho (Tsai, et al., 2012). Também existem relatos de que indivíduos que consumiam alho 3 ou mais vezes por semana, apresentaram menor risco de cancro do estômago em comparação com indivíduos que raramente consumiam (Yun, et al., 2014).

Em 2003, Thomson e Ali realizaram uma revisão sobre o efeito do extrato de alho envelhecido, óleo de alho e compostos derivados do alho para avaliar o seu efeito anti-mutagénico. Esta revisão atribuiu aos compostos de enxofre atividade quimiopreventiva devido à sua possível atividade sobre enzimas de metabolização de fármacos, potencial inibidor de tumores e pelas suas propriedades antioxidantes. Com esta revisão demonstrou-se também a capacidade de eliminação de radicais livres pelo extrato de

alho envelhecido e maior efeito na diminuição do crescimento de tumores pelos compostos de enxofre, como S-alil-cisteína (Thomson & Ali, 2003).

Em 2004, um artigo de Oommen, Anto, Srinivas, e Karunagaran, refere o estudo da ação da alicina, existente no alho esmagado, sobre o cancro humano e de ratos. Naquele estudo verificou-se que a alicina tem capacidade de inibir as células de tumores em ratos e humanos, demonstrando capacidades antiproliferativas e ação quimiopreventiva, assim como, a sua capacidade de ativar caspases, que são proteínas envolvidas na morte celular programada (apoptose), algo que ainda não tinha sido demonstrado anteriormente (Oommen, Anto, Srinivas, & Karunagaran, 2004).

Noutro estudo, levado a cabo em 37 indivíduos com adenomas a nível coloretal, aos quais foram administradas doses de 2,4 ml/dia de extrato de alho envelhecido ou 0,16 ml/dia de extrato de alho envelhecido (19 indivíduos) ou que não foram tratados para servirem como controlo (18 indivíduos), concluiu-se que após 12 meses, o número e o tamanho de adenomas no cólon dos indivíduos que consumiram altas doses de extrato de alho envelhecido eram significativamente menores (Tanaka, et al., 2006).

Um outro estudo realizado com extrato de alho envelhecido nas concentrações de 0.1, 1.0 e 10 g/L comprovou que este demonstra capacidade de atuar no cancro coloretal. Este concluiu que esta formulação tem capacidade de inibir a proliferação de células cancerosas como SW480 e SW620, (Ilustração 8) que são células invasivas responsáveis pelo cancro coloretal. Também demonstrou que este aumenta a adesão das células endoteliais ao colagénio e à fibronectina, assim como tem capacidade de inibir a proliferação de células endoteliais.

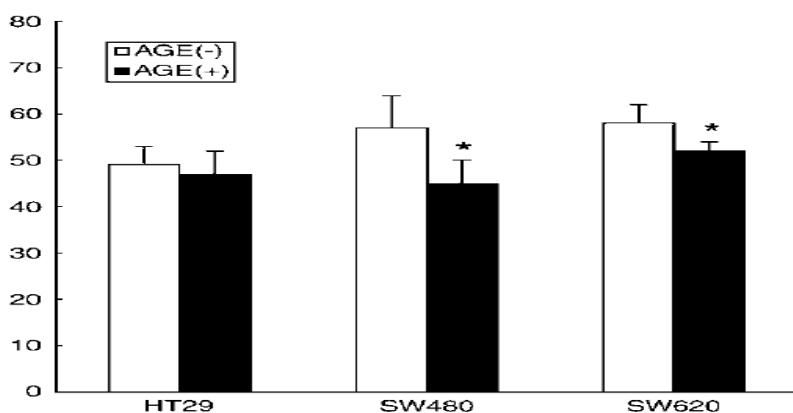


Ilustração 8-Supressão significativa das células cancerígenas, SW480 e SW620, sem alteração significativa da célula cancerígena HT29 quando utilizado extrato de alho envelhecido na concentração de 10g/l. *significativo (Matsuura, et al., 2006).

Assim, este estudo permite afirmar que este tipo de alho pode atuar como agente preventivo para o cancro coloretal devido à sua ação inibidora da angiogenese e anti-proliferativa (Matsuura, et al., 2006).

Em cultura de células estudou-se o efeito de alguns componentes do alho, como o S-alil-cisteína e S-alil-mercaptocisteína, sobre o cancro da próstata. As células em cultura foram tratadas com diferentes concentrações destes componentes e demonstraram a sua capacidade de suprimir as células invasivas do cancro da próstata. O mecanismo responsável por esta supressão é o seu efeito na restauração da expressão da E-caderina nas células tumorais. Também foi referido o facto de estes 2 compostos servirem como agentes anticancro pelo seu efeito na E-caderina de outras linhas celulares do cancro, como ovário, nasofarínge e esófago (Chu, et al., 2006).

No cancro da mama também se tem referido a capacidade de alho e seus compostos, como disulfeto dialil, na supressão de células do cancro da mama em humanos e diminuição do desenvolvimento de cancro da mama em animais. Pensa-se que os seus possíveis mecanismos de atuação são a regulação da paragem do ciclo celular, indução de apoptose celular e inibição da produção de espécies oxidantes. Este também refere que o alho e os compostos de alho ricos em selénio têm capacidade de prevenir o cancro da mama em ratos e inibir em cultura as células cancerígenas da mama (Tsubura, Lai, Kumata, Uehara, & Yoshizawa, 2011).

No cancro do pulmão também já houve evidência do efeito benéfico do alho cru.

De 2003 a 2010 na China foi realizado um estudo onde se questionaram 5967 indivíduos, 4543 saudáveis que serviram de controlo e 1424 que foram diagnosticados com cancro do pulmão. Este permitiu averiguar que o consumo de alho cru 2 ou mais vezes por semana demonstra um efeito preventivo para o cancro do pulmão pela proporção inversa entre o consumo de alho e o cancro do pulmão. Para além disso, também demonstrou interações entre alguns componentes do alho e fumos de tabaco e de óleos de cozinha (Jin, et al., 2013).

Por outro lado Meng, *et al* (2012), seguiram 121.800 indivíduos entre homens e mulheres e questionou-os frequentemente sobre o consumo de alho e/ou dos seus suplementos de modo a averiguar alguma influência sobre o cancro coloretal. Estes observaram homens e mulheres tendo em atenção o consumo de alho uma ou mais vezes por dia ou menos do que uma vez mês. Após o estudo observaram 1339 mulheres

e 1029 homens com cancro coloretal, mas sem qualquer associação com o consumo de alho ou seus suplementos (Meng, et al., 2012).

No cancro do estômago, um estudo liderado por Ma, *et al* (2012) veio também rejeitar as propriedades benéficas do alho sobre este cancro. Este tinha como objetivo principal observar o efeito do tratamento de *H. pylori* com antibióticos durante 2 semanas, 7 anos de consumo de suplementos orais de alho (mistura de extrato e óleo) ou tratamento com vitaminas (C, E e selênio) sobre a incidência e mortalidade por cancro gástrico. Este realizou seguimento durante 7 anos dos indivíduos que sofreram os tratamentos anteriores. Para o estudo da influência do alho foram utilizados 3365 indivíduos, 1678 dos quais sofreram tratamento e 1687 serviram como controlo. Após o estudo observaram que o alho demonstrou diminuição da incidência e mortalidade do cancro gástrico mas de forma não significativa (Ma, et al., 2012).

A nível do cancro da cabeça e pescoço Galeone, *et al* (2015) analisaram um conjunto de 8 estudos que incluíram 4590 casos e 7082 controlos para investigar a associação de alho e cebola no risco de cancro da cabeça e pescoço. Foram comparados indivíduos com grande consumo de alho (> 3 porções por semana), consumo moderado (> 1 a ≤ 3 porções por semana) e consumo baixo (≤ 1 porção por semana). Este estudo permitiu verificar uma associação entre o consumo de alho e cebola e uma diminuição do risco de cancro da cabeça e pescoço (Galeone, et al., 2015).

Outro estudo realizado ao longo de 7 anos, mediante a aplicação de questionários, a 42,824 homens e 56,876 mulheres dos quais 579 homens e 551 mulheres foram diagnosticados com cancro coloretal, pretendeu avaliar o efeito de consumo semanal de alho ou seus suplementos sobre este tipo de cancro. Concluiu-se que o consumo de alho não tem qualquer influência no risco do cancro coloretal em mulheres parecendo aumentar o risco em homens. No entanto, refere a importância de realizar maior número de estudos para poder afirmar este facto com maior certeza (McCullough, Jacobs, Shah, Campbell, & Gapstur, 2012).

Numa meta análise com 8 estudos sobre o efeito de vegetais *Allium*, como o alho, e 5 estudos sobre os suplementos de alho e a sua influência no risco do cancro coloretal concluiu-se que não há qualquer correlação entre o consumo destes vegetais e o cancro coloretal, mas observou-se um aumento do risco deste cancro em indivíduos que consumiam suplementos de alho (Zhu, Zou, Qi, Zhong, & Miao, 2014).

Recentemente, uma outra meta análise realizada em 14 estudos, também veio demonstrar que o consumo de alho não tem qualquer influência no risco do cancro coloretal, referindo necessidade de maior número de estudos neste campo, devido ao facto de existirem resultados discordantes nos vários estudos analisados (Chiavarinia, Minellia, & Fabiani, 2015).

Tabela 18 resume os estudos do efeito do alho no cancro.

Tabela 18- Resumo dos estudos do efeito do alho como antioxidante

Formulação	Dose	População	Duração	Efeitos	Referência
Extrato de alho envelhecido, óleo de alho e compostos derivados do alho	Revisão	Maior parte em animais	-----	Atividade quimiopreventiva, atividade sobre enzimas de metabolização de fármacos, inibição de tumores, propriedades antioxidantes, eliminação de radicais livres e ↓crescimento tumores	(Thomson & Ali, 2003)
Extratode alho envelhecido	0,16 ml/dia e 2,4ml/dia	37 Indivíduos com adenomas coloretais	12 meses	↓Número e o tamanho de adenomas no cólon com o consumo de altas doses	(Tanaka, et al., 2006)
Extrato de alho envelhecido	Concentrações de 0.1, 1.0 e 10 g/L	Cultura de células do cancro coloretal	-----	Antiproliferativo Inibição da angiogenese	(Matsuura, et al., 2006)
Suplementos orais (mistura de extrato e óleo de alho)	-----	1678 Indivíduos tratados e 1687 placebo	7 anos	↓da incidência e mortalidade do cancro gástrico de forma não significativa	(Ma, et al., 2012)
Alho e suplementos de alho	-----	42,824 homens e 56,876 mulheres	7 anos	Sem influência no risco do cancro coloretal em mulheres e maior risco em homens	(McCullough, et al., 2012)
Dente de alho e	≥1 vez/dia ou < 1	121.800 Indivíduos	-----	Risco de cancro não tem associação com	(Meng, et al.,

Formulação	Dose	População	Duração	Efeitos	Referência
suplementos de alho	vez/mês			consumo de alho	2012)
Alicina	-----	Humanos e ratos	-----	Inibe as células de tumores, capacidades antiproliferativas, ação quimiopreventiva, e capacidade de activar caspases (Nova descoberta)	(Oommen, et al., 2004)
S –alil-cisteína e S-alil-mercaptocisteína	-----	Células em cultura	-----	Supressão das células invasivas do cancro da próstata pela restauração da expressão da E-caderina nas células tumorais	(Chu, et al., 2006)
Alho e compostos dissulfeto dialil e ricos em selénio	-----	Humanos e ratos	-----	↓Desenvolvimento de cancro da mama, regulação da paragem do ciclo celular, indução de apoptose celular e inibição da produção de espécies oxidantes	(Tsubura, et al., 2011)
Alho cru	2 ou mais vezes por semana	5967 Indivíduos	2003 a 2010	Proporção inversa entre o consumo de alho e o cancro do pulmão	(Jin, et al., 2013)
Meta análise	8 estudos sobre o efeito de vegetais <i>Allium</i>	5 Estudos sobre os suplementos de alho	-----	Risco de cancro não tem associação com consumo de alho	(Zhu, et al., 2014)
Meta análise	14 estudos	-----	-----	Risco de cancro coloretal não tem associação com consumo de alho	(Chiavarinia, et al., 2015)
Meta análise	Consumo elevado, consumo moderado e consumo baixo	8 Estudos com 4590 casos e 7082 controlos	-----	Associação entre o consumo de alho e cebola e uma ↓ do risco de cancro da cabeça e pescoço	(Galeone , et al., 2015)

5.4-Antimicrobiano

O alho tem sido testado quanto a sua capacidade antimicrobiana que inclui, atividade contra infecções bacterianas, fúngicas e parasitárias.

Pensa-se que o seu potencial antimicrobiano esta relacionado com os compostos de enxofre e outros compostos como proteínas, saponinas e compostos fenólicos (Martínez, et al., 2007).

a) Antibacteriano

O efeito antibacteriano do alho é a capacidade antimicrobiana mais estudada.

Esta atividade está relacionada com a alicina pela sua capacidade de inibir enzimas com grupos sulfidrilo, mas também pela cisteína e a glutatona que são capazes de neutralizar a atividade de tiolação da alicina (Bayan, et al., 2014). Também os compostos de enxofre do alho são capazes de destruir bactérias pela destruição de grupos tiol nas enzimas bacterianas (Touloupakis & Ghanotaki, 2010).

O extrato aquoso de alho é um dos mais estudados quanto ao seu pontecial antibacteriano. Este já demonstrou ser eficiente, num estudo de Iwalokun, et al (2004), em concentrações de 15,6 a 37,2 mg/mL contra bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.* e *Proteus*. Este também demonstrou o potencial do extrato sobre o fungo *Candida albicans* em concentrações de 14,9 e 15,5 mg/mL às 24 e 48 horas, respetivamente (Iwalokun, Ogunledun, Ogbolu, Bamiro , & Jimi-Omojola , 2004).

Em bactérias patogénicas orais o extrato aquoso de alho também já foi estudado. Uma concentração de 57.1% (w/v) de extrato contendo 220 µg/mL de alicina utilizado na experiência de Braki e Douglas (2005), foi capaz de inibir microrganismos orais como *Streptococcus mutans* e *P. ginigvalis*, no entanto ocorreu uma menor concentração mínima inibitória para as bactérias gram negativas. Este também inibiu a atividade da tripsina e as proteases da *P. ginigvalis* (Braki & Douglas, 2005). Para além do sucesso do extrato aquoso de alho como antibacteriano contra estes microrganismos, outros estudos vieram demonstrar propriedades semelhantes contra muitas outras bactérias. Um dos exemplos, é um estudo de Fonseca, Passos, Ninahuaman, Caroci e Costa (2014) que comprovou a inibição de *Candida albicans*, por concentrações de 170% deste preparado. No entanto, ficou demonstrada a incapacidade inibitória contra

Estreptococos do grupo B, microrganismo muito comum em infecções do trato genital feminino, outro dos microrganismos utilizados neste estudo. Para além do extrato, também o potencial antibacteriano do alho cru sobre os mesmos microrganismos foi avaliado, observando-se que este foi capaz de inibir ambos os microrganismos com maior eficácia que o extrato. (Fonseca, et al., 2014).

Recentemente, numa outra experiência utilizou-se também o extrato aquoso de alho e o extrato de alho cru para verificar a concentração mínima inibitória de alho sobre a *Pseudomonas aeruginosa*. No final, os autores observaram claramente uma inibição do crescimento da bactéria com 30% de extrato de alho cru e com 600 ug/mL de extrato aquoso de alho. Os resultados obtidos permitem afirmar a vantagem da aplicação externa de alho em infecções da pele e queimaduras superficiais (Saha , Saha , Hossain , & Paul, 2015).

Num outro estudo avaliou-se o potencial de inibição do alho contra a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus*. Foi utilizado 67, 134 e 201 mg/mL de extrato de alho e observou-se a sua capacidade inibitória. O estudo demonstrou o potencial inibitório contra ambos os microrganismos com qualquer uma das doses de alho, assim como a sua capacidade de interferir com a síntese de RNA e DNA (Alli , Boboye , Okonko , Kolade , & Nwanze, 2011).

A *Moraxella catarhalis* também foi inibida pelo alho, canela e abacate de acordo com os resultados de um outro estudo onde se determinou a concentração mínima inibitória e a concentração bactericida mínima. O alho foi a planta medicinal que demonstrou maior efeito inibitório para a *Moraxella catarhalis* (Rasheed & Thajuddin , 2011).

Em aves foi estudada a capacidade do alho no crescimento de *Clostridium perfringens*, uma bactéria comum em pintos e que pode levar a complicações subclínicas. Foram utilizados 6 grupos de 20 pintos com um dia de idade, que receberam 0 (controlo); 0,5, 1,0; 1,5; 2,0 ou 2,5 g/kg de alho em pó durante 7 semanas. Com este estudo observou-se que os grupos tratados com alho em pó apresentavam menor número de *Clostridium perfringens* em comparação com o controlo (Jimoh , Ibitoye , Dabai , & Garba , 2013).

Num outro estudo, também com diferentes concentrações de alho (5%, 10%, 20% e 100%) foi estudado o potencial antibacteriano contra alguns microrganismos da placa dentária como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Lactobacillus spp.* Com concentrações de 5%, 10% e 20% de extrato de alho foi observada uma significativa inibição das bactérias estudadas. No

entanto, a inibição provocada por 100% de extrato foi significativamente menor que nas restantes. Assim, este estudo demonstra as vantagens da utilização de alho no tratamento de cáries ou outras patologias provocadas por bactérias da placa dentária (Houshmand, Mahjour, & Dianat, 2013).

O efeito inibitório do alho, também foi estudado contra a *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, bactérias patogênicas orais. Neste estudo utilizaram-se 25 µl, 50 µl e 75 µl de extrato aquoso de alho e 500 µl/ml de extrato de alho em álcool. Foi observado também que a ação do alho sobre o patogênico *P. gingivalis* se deve à inibição da atividade da protease existente neste microrganismo. Daqui se concluiu que o alho poderá ser utilizado como tratamento de infecções orais (Shetty, Thomas, Shetty, Bhandary, & Shetty, 2013).

O extrato aquoso de alho, extrato de alho em etanol e em metanol também já foram testados contra um conjunto de bactérias que incluem, *Escherichia coli* resistente a medicamentos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus epidermidis* e *Salmonella typhi*. Concentrações entre 0,05 mg/mL a 1,0 mg/mL permitiram inibir todas as bactérias, observando-se uma maior suscetibilidade das bactérias para o extrato aquoso de alho em relação aos restantes extratos (Ilustração 9) e à utilização de extrato aquoso de gengibre (Gull, et al., 2012).

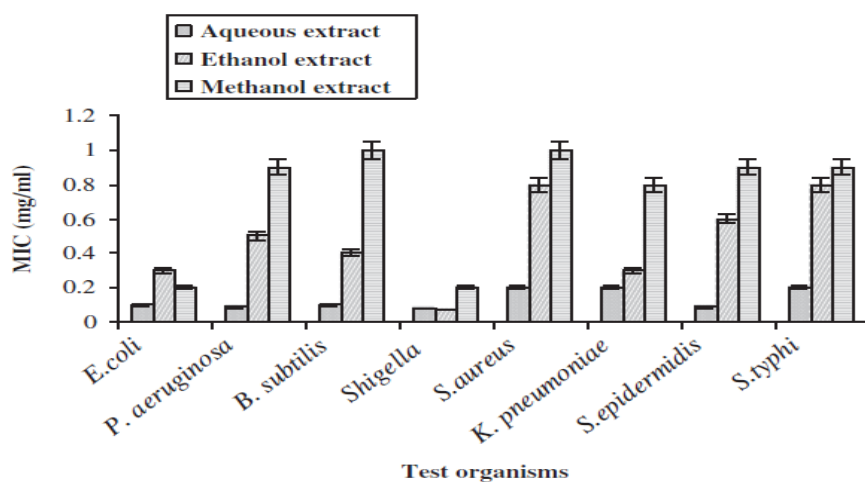


Ilustração 9-Concentração mínima inibitória de extratos de alho sobre bactérias (Gull, et al., 2012)

Num estudo experimental onde foram feitos testes bacteriostáticos para determinar o potencial antibacteriano do óleo de alho, em diferentes concentrações (diluições de 20%, 40% e 60% de alho), concluiu-se que qualquer uma das concentrações de óleo de

alho utilizado tem capacidade de inibir o crescimento de bactérias como: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi* e *Shigella flexneri* (Ilustração 10). O mecanismo de inibição bacteriana pensa-se que ocorra por competição do enxofre com o grupo mercapto existente em moléculas de cisteína que são necessárias para o crescimento de bactérias (Guo, 2014).

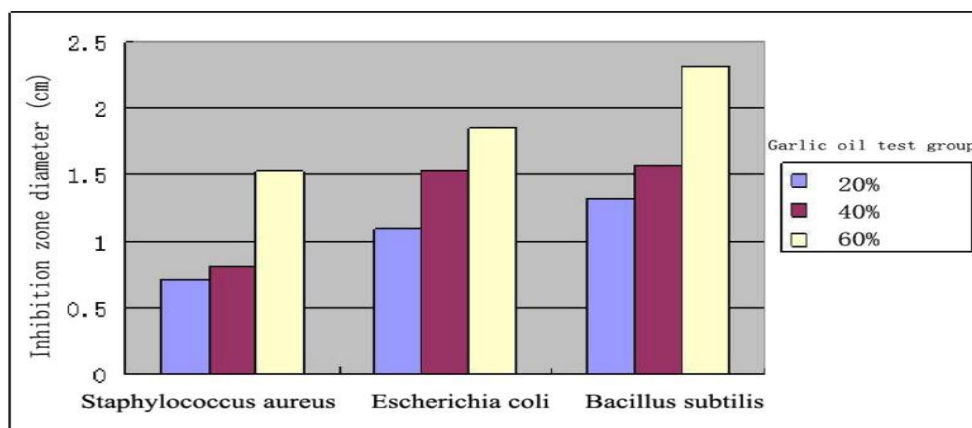


Ilustração 10-Inibição de algumas bactérias pelo óleo de alho (Guo, 2014)

Recentemente, um estudo realizado com extratos de alho mostrou os efeitos antimicrobianos do alho. Este utilizou 95 indivíduos com probabilidade de ocorrência de neutropenia febril (Gatt, et al., 2015). A neutropenia febril é uma complicação muito comum da quimioterapia causada pela diminuição do número de neutrófilos e como consequência maior número de infecções. Assim, para evitar bacteriemia grave é necessário a administração de antibióticos (Bayonas, et al., 2006). No estudo, enquanto um grupo recebeu placebo o outro recebeu alho. Após finalização do estudo, concluiu-se que o extrato de alho não tem capacidade de diminuir episódios de neutropenia febril em todos os indivíduos, no entanto, nos indivíduos com menor risco para desenvolver esta complicação, o alho demonstrou um efeito protetor (Gatt, et al., 2015).

Em associação com antibióticos, o alho também tem demonstrado um efeito potenciador de inibição de bactérias. Uma experiência realizada com diluições de 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 750 $\mu\text{L}/\text{mL}$ de extrato aquoso de alho demonstrou a ação sinérgica provocada pelo alho quando utilizado em combinação com os antibióticos vancomicina, gentamicina e tetraciclina sobre *Staphylococcus aureus*. Este estudo comprovou claramente o aumento da inibição do microrganismo quando utilizada a

combinação de alho e antibiótico em relação à utilização individual do antibiótico (Tabela 19). A maior inibição foi observada com a combinação de alho e vancomicina (Almeida, Godoi, Santos, Lima, & Oliveira, 2013).

Tabela 19- Resumo dos resultados do artigo (Almeida, et al., 2013)

Antibióticos e Associações	Média dos halos de inibição (mm)±DP	Mediana (mm)
Vancomicina	20,74±0,48	20,64
Vancomicina+ Extrato	26,75±1,25	26,67*
Gentamicina	23,59±1,48	24,00
Gentamicina + Extrato	30,71±1,32	30,62*
Tetraciclina	27,09±1,12	27,02
Tetraciclina+ Extrato	32,70±1,67	32,85*

Concentrações de 500 µL/mL. * Significativo a $p < 0,01$

Um estudo de Li, *et al* (2015), avaliou a ação do extrato de alho com e sem adição de antifúngicos ou antibiótico (fluconazol ou itraconazol, levofloxacina ou cefoxitina ou oxacilina ou piperacilina ou cefotaxima ou ceftriaxona ou ampicilina ou cefazolina) sobre *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. Observou-se que o alho é capaz de inibir o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, a *Candida albicans* e a *Pseudomonas aeruginosa*, mas esta última, com menor eficácia. A utilização de extrato de alho com os antibióticos ou antifúngicos também demonstrou o aumento da inibição dos microrganismos potenciada pelo alho (Li, et al., 2015).

A Tabela 20 resume os estudos do efeito do alho como antibacteriano.

Tabela 20- Resumo dos estudos do efeito do alho como antibacteriano.

Formulação	Dose	População	Duração	Efeitos	Referência
Extrato aquoso de alho	-----	Cultura de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella spp.</i> e <i>Proteus</i> e <i>Candida albicans</i>	----	Inibição das bactérias com concentrações entre 15,6 mg/mL a 37,2 mg/ml e inibição de <i>Candida albicans</i> com 14,9 e 15,5 mg/ml as 24 e as 48 horas	(Iwalokun, et al., 2004)
Extrato aquoso de alho	57.1% (w / v) do extrato e 220 µg/mL de alicina	Cultura de bactérias patogênicas orais	-----	Inibição de <i>Streptococcus mutans</i> e <i>P. gingivalis</i> ; Inibição da atividade da tripsina e das proteases da <i>P. gingivalis</i>	(Braki & Douglas, 2005)
Extrato aquoso de alho, extrato de alho em álcool e metanol	-----	Culturas de <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> e <i>Salmonella typhi</i>	----	Inibição das bactérias por concentrações entre 0,05 mg/ml a 1,0 mg/ml; maior suscetibilidade para o extrato aquoso	(Gull, et al., 2012)
Extrato aquoso de alho e extrato de alho em álcool	25 µl, 50 µl e 75 µl de extrato aquoso de alho e 500 µl/ml de extrato de alho em álcool	Isolados de <i>Porphyromonas gingivalis</i> e <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	-----	Inibição de ambos os microrganismos; Inibição da atividade da protease existente na <i>P. gingivalis</i>	(Shetty, et al., 2013)

Formulação	Dose	População	Duração	Efeitos	Referência
Extrato aquoso de alho + Vancomicina ou gentamicina ou tetraciclina	Diluições de 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 750 µL/mL de extrato aquoso de alho	Cultura e <i>Staphylococcus aureus</i>	-----	Inibição do microorganismo quando utilizado a combinação de alho e antibiótico; Maior inibição com alho e vancomicina	(Almeida, et al., 2013)
Extrato aquoso de alho e alho cru	30% e 170% de extrato aquoso de alho ou contato direto com alho cru	Cultura de <i>Candida albicans</i> e estreptococos do grupo B	-----	Inibição de estreptococos do grupo B por 170% de extrato e pelo alho cru; Inibição de <i>Candida albicans</i> pelo alho cru	(Fonseca, et al., 2014)
Extrato aquoso de alho e extrato de alho cru	30% de extrato de alho cru e 600 µg / ml de extrato aquoso de alho	Cultura de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-----	Inibição de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Saha, et al., 2015)
Extrato de alho	67, 134 e 201 mg/ml de extrato	Cultura de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>	----	Inibição de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> ; Interfere com a síntese de RNA e DNA	(Alli, et al., 2011)
Extrato de alho	5%, 10%, 20% e 100% de extrato de alho;	Cultura de <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Lactobacillus spp</i>	----	↓ <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Lactobacillus spp</i> com 5%, 10% e 20% de extrato	(Houshmand, et al., 2013)

Formulação	Dose	População	Duração	Efeitos	Referência
Extrato de alho	-----	95 Indivíduos com probabilidade de ocorrência de neutropenia febril	-----	Efeito protetor em indivíduos com menor risco para desenvolver neutropenia febril	(Gatt, et al., 2015)
Extrato de alho + antibióticos	----	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Candida albicans</i>	----	Inibição de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina, <i>Candida albicans</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; ↑ Inibição dos microrganismos (alho + antibiótico)	(Li, et al., 2015)
Alho em pó	0; 0,5, 1,0; 1,5; 2,0 ou 2,5 kg de alho em pó	6 grupos de 20 pintos	7 semanas	↓ número de <i>Clostridium perfringens</i>	(Jimoh, et al., 2013)
Óleo de alho	20%, 40% e 60% de óleo	Cultura de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus albus</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Salmonella typhi</i> e <i>Shigella flexneri</i>	----	Competição do enxofre com o grupo mercapto; Inibição de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus albus</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Salmonella typhi</i> e <i>Shigella flexneri</i>	(Guo, 2014)
Alho, canela e abacate	-----	Cultura de <i>Moraxella catarhalis</i>	-----	Inibição de <i>Moraxella catarhalis</i>	(Rasheed & Thajuddin, 2011)

b) Antifúngico

O efeito antifúngico do alho também tem sido evidenciado. Pensa-se que este é capaz de diminuir o consumo de oxigênio, reduzindo o crescimento do organismo e de inibir a síntese de lípidos, proteínas e ácidos nucleicos, levando à inibição da síntese da parede celular do fungo (Bayan, et al., 2014). Compostos como o dialil sulfeto demonstraram também efeitos antifúngicos devido à sua capacidade de induzir *stress* oxidativo e como consequência depleção de grupos tiol principalmente em *Candida* (Rana, et al., 2011). O alho e as suas formulações tem demonstrado capacidade de inibir inúmeros fungos, nomeadamente *Aspergillus niger*, *Penicillium funiculosum*, *candida albicans* e *Aspergillus versicolor*.

Em seguida, resumem-se alguns estudos de inibição de fungos pelo alho e seus preparados.

Um estudo que utilizou concentrações de 0, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 e 50000 mg/L de extrato de alho sobre *Aspergillus niger* demonstrou que concentrações de 50000 mg/L são eficientes na inibição deste fungo. As concentrações inferiores demonstraram apenas uma diminuição parcial do *Aspergillus niger*, pois após algum tempo permitiram o crescimento lento do fungo (Santos, et al., 2010).

O alho, juntamente com tomilho, também foi testado como creme antifúngico e comparado com o antifúngico clotrimazol. Foram utilizados 2 grupos com 32 mulheres cada, com queixas de infecções genitais. Um foi tratado com creme vaginal de clotrimazol e o outro com o creme à base das plantas (alho e tomilho) durante 7 noites. No final da experiência observaram-se os sintomas clínicos característicos da vaginite como o corrimento vaginal e o eritema da vulva, tendo-se constatado uma diminuição idêntica destes sintomas em ambos os grupos, com exceção do eritema da vulva que foi significativamente menor no tratamento com o creme à base de plantas em comparação com o clotrimazol (Bahadoran, Rokni, & Fahami, 2010).

A *Candida albicans* é um dos fungos também bastante estudado. Numa experiência utilizou-se extrato de alho fresco em diferentes concentrações de 0 a 100 mg/mL e verificou-se que este é capaz de inibir a produção de hifas do fungo em concentrações maiores ou iguais a 20 mg/mL, assim como também é capaz de diminuir o crescimento da *Candida albicans*. Concentrações de 100 mg/mL demonstraram também capacidade de inibir o crescimento do fungo estudado. Também foi demonstrada a capacidade do alho interferir na expressão do gene SIR2, um gene existente numa grande família de microrganismos (Low, et al., 2008).

A alicina, um dos componentes bioativos do alho, foi estudada por Khodavandi, Alizadeh, Aala, Sekawi e Chong (2010) tendo-se concluído que esta tem capacidade de inibir algumas espécies de candidas como, *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* em concentrações que se situam entre 0,05 e 25 µg/mL. Para além disso, constatou-se que a associação ente a alicina e o antifúngico cetoconazol ou fluconazol permite diminuir as concentrações necessárias para inibir as espécies de candida, levando à afirmação do benefício da utilização de ambos os componentes sobre infeções provocadas por *candida spp* (Khodavandi, et al., 2010).

Num outro estudo de Khodavandi, *et al* (2011) a ação da alicina sobre o fungo *Candida albicans* também foi estudada. Para servir de controlo foi utilizado fluconazol, um antifúngico utilizado contra este fungo. Este estudo demonstrou que a alicina reduziu de forma significativa o crescimento de *candida albicans* em comparação com o fluconazol ou cultura de microrganismos não tratados. Também concluiu que a alicina tem capacidade de regular negativamente a expressão do gene HWP1 que é importante na formação de biofilmes (forma de crescimento deste fungo). (Khodavandi, et al., 2011).

O óleo essencial de alho demonstrou, num estudo de 2012, o seu potencial inibidor do fungo *Aspergillus versicolor*. A utilização de 0,11 µg/mL de alho conseguiu, após 21 dias de incubação, inibir completamente o crescimento do fungo pela inibição das suas micotoxinas. No entanto, este estudo demonstrou também que o óleo essencial de cebola tem um maior efeito de inibição deste microrganismo do que o de alho, concluindo que a associação de ambos os vegetais é mais benéfica. Os principais componentes do alho que demonstraram efeito inibitório foram o dialil-trissulfureto e o dialil-dissulfureto (Kocić-Tanackovi, et al., 2012).

O óleo de alho também já foi estudado quanto ao seu efeito fungicida para *Penicillium funiculosum*, permitindo considerar que concentrações de 0,0313 e 0,125% (v/v) de óleo em caldo e em meio agar, respetivamente, são as concentrações mínimas fungicidas de óleo de alho sobre o fungo estudado, após cultura de 28 dias. Observou-se ainda que os compostos sulfuretos são capazes de penetrar nas células e nos organelos do fungo, levando à destruição da estrutura celular, sendo também capaz de induzir a expressão de proteínas (Li, Shi , Liang, Huang, & Chen, 2014).

O extrato aquoso de alho e a alicina foram apreciados, num outro estudo, quanto à sua capacidade de interferir no crescimento de hifas de *Trichophyton rubrum*.

Concentrações de 6,25 µg/mL e 12,5 µg/mL de alicina e 2mg/mL e 4 mg/mL de extrato aquoso de alho foram capazes de inibir as hifas de *Trichophyton rubrum*. Foi observado também que a alicina atua através da desintegração do citoplasma, quebra da membrana e parede celular e colapso das hifas. Já com o extrato ocorreu degradação e dissolução dos componentes do citoplasma, destruição da parede e membrana celular e destruição das hifas (Aala, Yusuf, Nulit, & Rezaie, 2014).

Por outro lado, um dos componentes bioativos do alho, a alicina, demonstrou que não tem atividade fungicida contra *Candida albicans*, embora tenha demonstrado um efeito sinérgico do antifúngico anfotericina B, quando utilizados em conjunto. Observou-se também que o provável efeito sinérgico deve-se a peroxidação de fosfolípidos da membrana do fungo, concluindo assim quanto ao benefício da utilização da alicina com o antifúngico anfotericina B (An, et al., 2009).

Num outro estudo, foram utilizadas 73 mulheres assintomáticas com cultura positiva para *Candida*, que consumiram 3 comprimidos de alho ou placebo 2 vezes ao dia, durante 14 dias, não tendo ficado demonstradas as propriedades antifúngicas do alho (Watson, et al., 2014).

A Tabela 21 resume os estudos do efeito do alho como antifúngico.

Tabela 21- Resumo de alguns artigos que estudaram o efeito do alho como antifúngico

Formulação	Dose	População	Duração	Efeitos	Referência
Extrato de alho fresco	Concentrações entre 0 a 100mg/ml	Cultura de <i>Candida albicans</i>	-----	Inibição da produção de hifas do fungo (100mg/ml) e ↓ do fungo a 20mg/ml; Interfere na expressão do gene SIR2	(Low, et al., 2008)
Extrato de alho	0, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 e 50000 mg/L de extrato de alho	Cultura de <i>Aspergillus niger</i>		Inibição do fungo com concentrações de 50000 mg/L de extrato	(Santos, et al., 2010)
Extrato aquoso de alho e alicina	6,25 µg/mL e 12,5 µg/mL de alicina e 2mg/mL e 4 mg/mL de extrato	Cultura de <i>Trichophyton rubrum</i>	----	Inibição do fungo; desintegração do citoplasma, quebra da membrana e parede celular e colapso das hifas (alicina; degradação e dissolução dos componentes do citoplasma, destruição da parede e membrana celular e destruição das hifas (extrato)	(Aala, et al., 2014)
Comprimidos de alho	3 Comprimidos 2 vezes dia	73 mulheres assintomáticas com cultura positiva para <i>Candida</i>	----	Não demonstrou evidências significativas de inibição do fungo	(Watson, et al., 2014)
Óleo essencial de alho	-----	Cultura de <i>Aspergillus versicolor</i>	21 dias	0,11 µg/mL inibiram o fungo; inibição das micotoxinas do fungo	(Kocić-Tanackovi, et al., 2012)
Óleo de alho	-----	Cultura de <i>Penicillium funiculosum</i>	28 dias	Inibição do fungo com concentrações de 0,0313 e 0,125% (v/v); penetração nas células e nos organelos do fungo e indução da expressão de proteínas	(Li,et al., 2014)

Formulação	Dose	População	Duração	Efeitos	Referência
Alicina	-----	Cultura de <i>Candida albicans</i>	-----	Não tem atividade fungicida contra <i>Candida albicans</i> ; efeito sinérgico com anfotericina B	(An, et al., 2009)
Alicina	-----	Cultura de <i>Candidas Spp.</i>	----	Inibição de <i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> e <i>C. tropicalis</i> (0,05 a 25 ug / ml); ↓ concentrações necessárias para inibir candida spp com associação entre alicina e o antifúngico cetoconazol ou fluconazol	(Khodavandi, et al., 2010)
Alicina	----	Cultura de <i>Candida albicans</i>	----	↓ significativa do crescimento do fungo; regulação negativa da expressão do gene HWP1	(Khodavandi, et al., 2011)
Creme de alho e tomilho	----	2 grupos com 32 mulheres cada com queixas de infecções genitais	7 noites	↓ Sintomas clínicos da vaginite, principalmente o eritema da vulva	(Bahadoran, et al., 2010)

c) Antiparasitário

Os estudos realizados com o alho e as suas formulações sobre os parasitas não são tantos como para outros microrganismos, no entanto, em seguida fala-se de alguns estudos que tentaram avaliar o efeito antiparasitário do alho.

Um estudo de Yakoob, *et al* (2011), utilizou culturas de *Blastocystis hominis* às quais foram adicionadas determinadas concentrações de alho, gengibre, cominho branco, pimenta preta e metronidazol e determinou qual a concentração necessária para inibir o crescimento do microrganismo. Estes conseguiram demonstrar que 0,01mg/mL de alho é capaz de inibir 44% do crescimento de *Blastocystis hominis* em comparação com grupo não tratado e 0,1 mg/mL apenas conseguiu inibir 38% do crescimento (Yakoob , *et al.*, 2011).

Outro dos parasitas em que o alho foi estudado foi a *Trichomonas vaginalis*, um parasita transmitido sexualmente. Concentrações de 12,5; 25; 50; e 100 µg/mL de uma preparação comercial de alho foi analisada numa cultura de parasita às 24, 48, 72, e 96h de incubação. Noutra cultura usaram-se as mesmas concentrações mas de metronidazol, para servir de comparação. Após a finalização do estudo observou-se claramente que concentrações de 100 µg/mL após 24 h, 50 µg/mL após 48 h, 25 µg/mL após 72 h, e 12,5 µg/mL após 96 h de preparado comercial de alho, conseguiram inibir o parasita estudado, enquanto que as concentrações de metronidazol foram de 50 µg/mL após 24 h, 25 µg/mL após 48 h, e 12,5 µg/mL após 72 e 96 h. Estes resultados sugerem a possibilidade do uso do alho contra a tricomoníase (Ibrahim, 2013).

Outro tipo de trichomonas, a *Trichomonas gallinae*, que é responsável por provocar cancro em pombos foi também alvo de estudo da ação do extrato aquoso de alho e metronidazol. Foram usados 48 pombos repartidos em 4 grupos (

Tabela 22).

Tabela 22-Constituição dos grupos do estudo (Ibrahim, 2013)

Grupos	Constituição
1(Grupo controlo)	Sem tratamento e não foram infetados
2	Grupo infetado com <i>Trichomonas gallinae</i> e não tratado
3	Infetado e tratado com 50 mg/Kg de metronidazol
4	Infetado e tratado com 200 mg/Kg de extrato aquoso de alho

Após 7 dias de tratamento verificou-se que as concentrações mínimas letais de alho após 24, 48 e 72 horas foram de 75, 50 e 50 mg/mL respectivamente, enquanto para o metronidazol foram de 50, 25 e 12,5 µg/mL. Nos grupos tratados (3 e 4) também se observou aumento da proteína total, albumina, globulina e diminuição AST (enzima aspartato transaminase), ALT (alanina transaminase) e do colesterol total (Seddiek , El-Shorbagy, Khater , & Ali, 2014).

O extrato aquoso de alho foi estudado quanto à sua capacidade de inibição sobre parasitas gastrointestinais de ovinos. A utilização de 3 grupos de estudo, um com 60g de alho, um segundo com 90g de alho e um último não tratado que serve como controle demonstrou que este não tem potencial anti-helmíntico após o dia 0, 3, 8, 16 e 24 de colheita fecal dos animais (Santos, Monteiro, & Vogel, 2012).

O extrato aquoso também foi testado contra *Leishmania mexicana*. Para isso utilizaram-se 4 grupos de ratos infetados com este parasita. O primeiro grupo serviu de controle (saline), o segundo sofreu injeção de 20mg/Kg de um extrato de *T. procumbens*, um terceiro com 20 mg/kg de extrato aquoso de alho e um último com uma mistura de *T. procumbens* e alho. Após 12 semanas verificou-se que o extrato de alho foi capaz de reduzir o desenvolvimento de lesões cutâneas provocadas pelo parasita, através da produção de anticorpos IgG total, IgG1 e IgG2a, no entanto a maior produção de IgG1/IgG2a foi maior com a mistura de ambas as plantas (Ilustração 11) (Gamboa-Leon, et al., 2014).

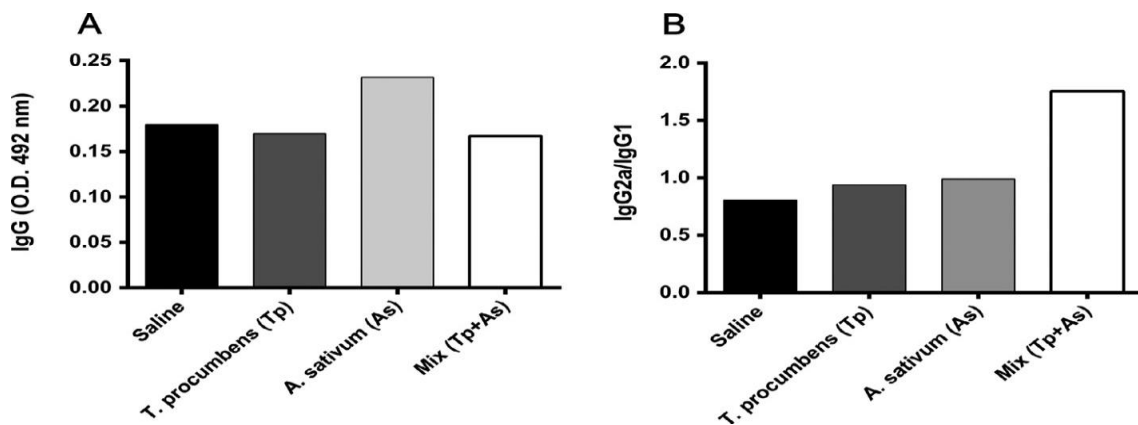


Ilustração 11- Produção de IgG (A) e IgG2a/IgG1 (B) pelo controle, pelas plantas e respectiva mistura utilizada no estudo (Gamboa-Leon, et al., 2014).

O *Blastocystis*, um outro parasita do trato gastrointestinal, também foi utilizado para averiguar o potencial antiparasitário do alho. A utilização de ratos tratados com alho,

gingibre ou nitazoxanida, um agente antiprotozoário, infetados com o parasita permitiram concluir que o alho e o gengibre têm um efeito benéfico no tratamento de *Blastocystis* tal como a nitazoxanida. Observou-se também a diminuição dos níveis de óxido nítrico e de malondialdeído, um componente que permite avaliar o efeito antioxidante (Abdel-Hafeez , Ahmad, Kamal, Abdellatif, & Abdelgelil, 2015).

O alho também já foi estudado algumas vezes com a cebola, outro legume pertence à família Allium. Mantawy, Aly , Zayed , e Fahmy (2012) estudaram o efeito da junção de pó de alho e cebola sobre os vários estágios de crescimento do parasita *Schistosoma mansoni* (miracídeos, cercária, esquistossômulo e verme adulto), assim como o seu efeito antioxidante sobre o parasita através do estudo de enzimas antioxidantes (catálase, superóxido dismutase, glutathione redutase, sorbitol desidrogenase e tioredoxina redutase) que têm um papel crucial na proteção do hospedeiro contra a invasão.

O estudo realizado *in vivo* permitiu concluir que a melhoria destas enzimas pode potenciar um papel antiparasitário do alho e da cebola por tornarem o parasita vulnerável ao sistema de defesa do hospedeiro através do aumento das enzimas antioxidantes estudadas (Mantawy, et al., 2012).

Um outro estudo utilizou também a junção de alho e cebola mas neste caso em óleos, obtidos por destilação a vapor, de alho e da cebola (concentrações de 1, 2, 5, 10 e 20%) para estudar o seu efeito nos diferentes estágios de crescimento de *Boophilus annulatus* (ovos, larvas e carraças adultas) retirados de bovinos infetados. Estes observaram que 5, 10 e 20% de óleo de alho após 24 horas conseguiram matar todas as larvas e carraças adultas e 10% de óleo é capaz de atuar sobre os ovos. Este concluiu que tanto o óleo de cebola como o de alho têm capacidade de atuar em todas as fases de *Boophilus annulatus* em concentrações a partir de 5% de óleo (Aboelhadid , Kamel, Arafa , & Shokier, 2013).

Para além do alho e suas formulações, alguns dos seus componentes, principalmente a alicina também já foram estudados quanto ao seu potencial antiparasitário.

Um dos exemplos é o estudo de Salama, *et al* (2014) que utilizou a alicina para estudar o seu efeito no crescimento de parasitas de *Babesia spp* e *Theileria equi* em cultura ou *in vivo* em ratos. Eles chegaram à conclusão que doses de 818, 675, 470 e 742 μM conseguem inibir, respetivamente, o crescimento de *Babesia bovis*, *Babesia bigemina*, *Babesia caballi* e *Theileria equi* em cultura, assim como 30mg/Kg de alicina durante 5

dias em ratos foi capaz de inibir o crescimento de *Babesia microti*. Observaram adicionalmente, a capacidade deste componente evitar a invasão de *B. bovis*, *B. bigemina*, *B. caballi*, e *T. equi* no hospedeiro e o sinergismo de ação quando utilizado em associação com diminazeno (Salama , et al., 2014). A Tabela 23 resume os estudos do efeito do alho como antiparasitário.

Tabela 23- Resume de alguns artigos que estudaram o efeito do alho como antiparasita.

Formulação	Dose	População	Duração	Efeitos	Referência
Alho	0,01 e 0,1mg/ml	Cultura de <i>Blastocystis hominis</i>	----	Inibição de 44% e 38% do crescimento (0,01 e 0,1mg/mL)	(Yakoob , et al., 2011)
Alho	-----	Ratos infetados com <i>Blastocystis</i>	----	Efeito benéfico no tratamento do parasita; ↓dos níveis de óxido nítrico e de malondialdeído	Abdel-Hafeez, et al., 2015)
Extrato aquoso alho	0 e 90g de alho	Colheita fecal de ovinos	24 dias	Sem potencial anti-helmíntico	(Santos, et al., 2012)
Extrato aquoso alho	200 mg/Kg	48 pombos (4 grupos com e sem <i>T. gallinae</i>)	7 dias	Concentrações mínimas letais de 75, 50 e 50 mg/ml alho após 24, 48 e 72 h; ↑proteína total, albumina, globulina e ↓AST, ALT e colesterol total	(Seddie, et al., 2014)
Extrato aquoso alho	20 mg/kg	Ratos com <i>Leishmania mexicana</i>	12 semanas	↓ lesões cutâneas causadas pelo parasita; produção de IgG total, IgG1 e IgG2a	(Gamboa-Leon, et al., 2014)
Preparado de alho	12,5; 25; 50; e 100 µg/mL	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Até 96 h de incubação	Inibição do parasita com 100, 50, 25 e 12,5 µg/mL após 24, 48, 72 e 96 h	(Ibrahim, 2013)
Pó alho e cebola	----	Miracídios, cercária, esquistossômulo e verme adulto de <i>S. mansoni</i>	----	Parasita vulnerável ao sistema de defesa do hospedeiro com o ↑ de enzimas antioxidantes	(Mantawy, et al., 2012)
Alicina	818, 675, 470 e 742 µM (culturas) e 30 mg/Kg (ratos)	Cultura de <i>Babesia spp</i> e <i>Theileria equi</i> e ratos infetados com <i>B. microti</i>	5 dias	Inibição de <i>B. bovis</i> , <i>B. bigemina</i> , <i>B. caballi</i> e <i>T. equi</i> ; evita a invasão deste parasitas no hospedeiro e sinergismo com diminazeno	(Salama , et al., 2014)

5.5-Outros potenciais terapêuticos

O alho também tem sido estudado quanto à sua capacidade preventiva, nomeadamente, para a ascite, para melhorar a imunidade celular ou até pela sua capacidade anti-inflamatória. Em seguida, referem-se alguns estudos que permitiram comprovar estas propriedades do alho e dos seus componentes.

Os efeitos anti-inflamatórios do alho foram investigados por Sohn e seus colegas (2009) com um conjunto de 41 ratos ao qual foi induzido uma infeção do trato urinário denominada prostatite bacteriana crónica. Os 41 ratos foram divididos por 4 grupos distintos e foram tratados durante 3 semanas com, respetivamente: sem tratamento (controlo), tratamento com o antibiótico ciprofloxacina, tratamento com alho cru e tratamento com alho cru e ciprofloxacina. Após o tratamento, o grupo com tratamento com alho demonstrou um menor crescimento de bactérias e uma melhoria significativa da inflamação em relação ao grupo controlo, também se observou o mesmo em relação ao grupo de alho e ciprofloxacina em relação ao grupo tratado apenas com o antibiótico. Ficou assim demonstrado o efeito anti-inflamatório e antimicrobiano do alho (Sohn, et al., 2009).

O extrato aquoso de alho foi utilizado por Gharavi e colaboradores (2011) em concentrações de 9,25; 18,5; 37; 74 e 148 mg/mL, para estudar o seu efeito na citoquina IFN- γ (interferão gama) e na enzima iNOS (óxido nítrico sintetase) de células infetadas de *Leishmania major*. Concentrações de 37mg/mL foram capazes de provocar efeito citotóxico sobre linhas celulares de Leishmaniose. Estes autores detetaram uma melhoria da imunidade celular contra a infeção provocada por este microrganismo através do aumento da expressão de IFN- γ e de iNOS, atribuída ao preparado de alho (Gharavi, et al., 2011).

A nível do dano isquémico cerebral o extrato de alho envelhecido já foi também estudado para avaliar o seu potencial neuroprotetor. Foi administrado 1,2 mL/kg de peso do extrato de alho envelhecido e foram determinados marcadores de *stress* oxidativo (ácido desoxirribonucleico e 8-hidroxi-2-desoxiguanosina), marcadores inflamatórios (TNF α e COX-2 (ciclooxigenase-2)), défice neurológico, a área afetada pelo enfarte e alterações histológicas. Visualizaram então uma diminuição das alterações neurológicas, da lesão histológica e da área de enfarte. Levou também, à atenuação do aumento dos marcadores de *stress* oxidativo. Assim, este demonstrou um

efeito neuroprotetor pela sua capacidade de atenuar a inflamação provocada pela isquemia cerebral (Colín-González, et al., 2011).

A alicina, também foi estudada quanto à sua capacidade de proteção contra a malária provocada por *Plasmodium yoelii*. Para isso ratos infetados com este plasmodium foram tratados 3 ou 9 mg/kg de alicina por dia, nos dias 0-2 após a infecção e demonstram que esta tem capacidade de diminuir este parasita. Foi averiguado também que esta tem potencial para proteção contra *Plasmodium yoelii* através do aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios como IFN- γ , TNF, IL-12p70, óxido nítrico, células T CD4 + e macrófagos (Feng, et al., 2012).

O óleo de alho foi utilizado em ratos que foram induzidos com diabetes e divididos em 4 grupos aos quais foram administrados 10, 50 ou 100 mg/Kg de óleo de alho ou óleo de milho (controlo), durante 3 semanas. Com esses ratos mediram-se os valores de glucose, insulina, marcadores de inflamação, realizaram-se análises histológicas e análise de marcadores de *stress* oxidativo. O tratamento com 100 mg/kg de óleo de alho melhorou os níveis de insulina e de glucose nos ratos tratados, pelo aumento de GLUT-4, um transportador da glicose. Também melhorou os níveis de pró-oxidantes e reduziu os níveis de óxido nítrico, no entanto, apenas melhorou de forma não significativa outros mediadores pró-inflamatórios como TNF- α (fator de necrose tumoral) e IL-1 β . Por fim, com todas estas análises concluiu-se que o óleo de alho é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina em ratos diabéticos devido à melhoria dos mecanismos oxidativos (Liu, et al., 2012).

Um outro estudo utilizou também 48 ratos repartidos em grupo controlo, grupo com administração de 100 mg/kg de extrato de alho envelhecido, grupo com consumo de 200 mg/kg de extrato de alho envelhecido e dois últimos grupos com administração de indometacina (indutor de inflamação gástrica) + tratamento com 100 ou 200 mg/kg de extrato, e concluiu acerca de um conjunto de potenciais terapêuticos do alho. O alho demonstrou capacidade de diminuir as lesões gástricas que foram induzidas pela administração da indometacina, sendo que a dose de 200mg/kg permitiu obter uma maior diminuição (Ilustração 12).

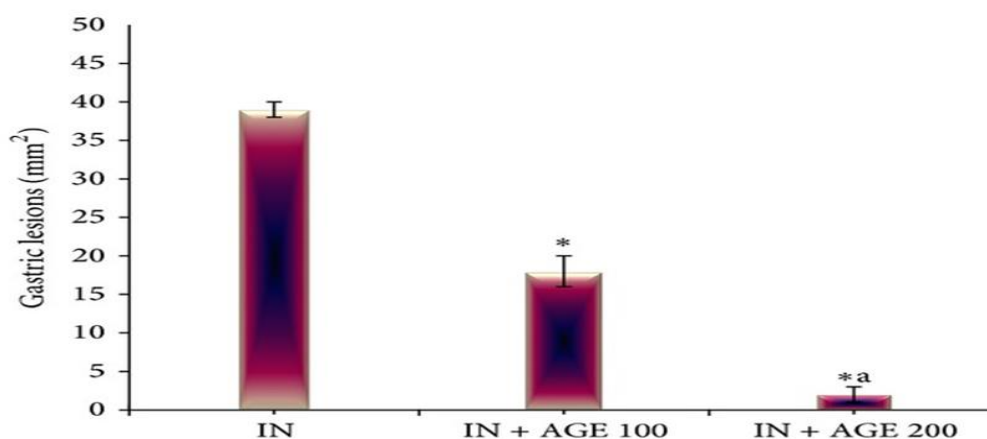


Ilustração 12- Efeito do extrato de Alho Envelhecido (AGE) nos grupos tratados com alho e indometacina (IN) sobre as lesões gástricas. *-Significativo em relação ao Controle, a- significativo em relação a IN+AGE 100 (Badr & AL-Mulhim, 2014).

Também foi observada uma diminuição da flora gástrica nos grupos com consumo de alho em relação ao grupo com administração de indometacina, onde ocorreu aumento da microflora. Outros efeitos que foram observados pela utilização de alho nos grupos com administração de indometacina, principalmente com maiores doses de alho, foram a atividade anti-inflamatória e antioxidante que se acentuaram pela sua capacidade de diminuir o malondialdeído e aumentar a mieloperoxidase, glutathione total, superóxido dismutase e catalase. Concluíram então que o extrato de alho envelhecido poderá ser utilizado na prevenção das lesões gástricas provocadas por AINES (Badr & AL-Mulhim, 2014).

Com 80 ratos adultos El-Din, Mostafa e Abd-Elkader (2014), estudaram a ação do extrato de alho envelhecido sobre os efeitos de lamdacialotrina, um inseticida de utilização agrícola, e sobre o desenvolvimento de asma. Os ratos foram divididos em 4 grupos que receberam respectivamente: injeção de soro fisiológico, injeção de lamdacialotrina, injeção de 200 mg/kg de ginseng+ lamdacialotrina e injeção de 100 mg/kg de alho + lamdacialotrina diariamente, durante 21 dias. O estudo demonstrou diminuição dos neutrófilos (células inflamatórias) nos grupos tratados com as plantas. O grupo tratado com alho demonstrou também diminuição da tosse e corrimento nasal provocados pela administração do inseticida, para além de evidenciar pulmões normais com uma inflamação intersticial ligeira e hiperplasia ligeira nos folículos linfoides bronquiolares, complicações estas que estavam bastante aumentadas no grupo só com injeção de lamdacialotrina. Concluíram então o potencial do alho na diminuição das patologias provocadas pelo inseticida estudado (El-Din, et al., 2014). Com 336 frangos

aos quais foi induzida ascite, Varmaghany, Torshizi, Rahimi, Lotfollahian e Hassanzadeh, (2015), estudaram o bolbo do alho na pressão arterial, mas também noutros fatores como hematológicos e síndrome de ascite. Foi dado na alimentação destes frangos 5, 10 ou 15 g/kg de alho e observou-se que o alho levou a alteração da mortalidade provocada pela ascite, assim como também se verificou diminuição da pressão arterial, do hematócrito, da hemoglobulina, das células vermelhas e da fragilidade osmótica dos eritrócitos com o aumento do consumo de alho. Assim, concluíram que 5 g/kg de bolbo de alho tem um efeito anti-hipertensivo e pode diminuir a incidência de ascite (Varmaghany, et al., 2015).

Recentemente, Arreola e colegas (2015) realizaram uma revisão que lhes permitiu confirmar os inúmeros efeitos do alho sobre determinadas patologias. Estes averiguaram a capacidade do alho e das suas formulações na melhoria do sistema imunológico principalmente, através da modulação da expressão das citocinas e por impedir o aumento da expressão de genes pró-inflamatórios. Também referem que o alho pode ter propriedades antialérgicas por inibir significativamente a libertação de histamina e ativar mastócitos e basófilos. A produção de imunoglobulinas e de outros tipos de células como linfócitos são outros mecanismos que sugerem a utilização do alho para patologias como, obesidade, doenças cardiovasculares, gástricas e cancro (Arreola, et al., 2015, Janeiro 25).

A Tabela 24 resume artigos que estudaram outros efeitos do alho.

Tabela 24- Resumo de alguns artigos que estudaram outros efeitos do alho.

Formulação	Dose	População	Duração	Efeitos	Referência
EAE	1,2 mL/kg de peso corporal	Ratos	----	↓ de: alterações neurológicas, lesão histológica e área de enfarte; atenuação do ↑ dos marcadores de stress oxidativo	(Colín-González , et al., 2011)
EAE	100 ou 200mg/kg de extrato com e sem indometacina	----	----	↓: lesões gástricas, flora gástrica, malondialdeído e ↑: mieloperoxidase, glutathiona total, superóxido dismutase e catalase	(Badr & AL-Mulhim, 2014)
EAE	100 mg/kg de alho + lamdacialotrina	Ratos	21 dias	↓: neutrófilos, tosse e corrimento nasal; pulmões normais com inflamação intersticial e hiperplasia ligeiras nos folículos linfoides bronquiolares	(El-Din, et al., 2014)
EAE	9,25; 18,5; 37; 74 e 148 mg/mL	Células com <i>L. major</i>	-----	↑da expressão de IFN-γ e de iNOS, melhoraria da imunidade celular	(Gharavi, et al., 2011)
OA	10, 50 ou 100 mg/Kg OA ou óleo de milho	Ratos com diabetes	3 semanas	100 mg/kg OA: melhoria dos níveis de insulina, glucose, pró-oxidantes, ↑GLUT-4, e ↓ NO	(Liu, et al., 2012)
Alho cru	ciprofloxacina, alho cru e alho cru + ciprofloxacina	41 ratos	3 semanas	↓Crescimento de bactérias e da inflamação	(Sohn, et al., 2009)
Bulbo do alho	5, 10 ou 15 g/kg de alho	336 frangos com ascite	-----	Alteração da mortalidade por ascite, ↓ PA, hematócrito, hemoglobulina, e da fragilidade osmótica dos eritrócitos	(Varmaghany, et al., 2015)
Alicina	3 ou 9 mg/kg de alicina/ dia (0-2 dias após a infecção)	Ratos	-----	Proteção contra <i>P. yoelii</i> , ↑ mediadores pró-inflamatórios (IFN-γ, TNF, IL-12p70, óxido nítrico, células T CD4 + e macrófagos)	(Feng, et al., 2012)
Várias	Revisão	-----	----	Melhoria sistema imunológico, modulação da expressão das citocinas, inibição da libertação de histamina e ativação de mastócitos e basófilos	(Arreola, et al., 2015, Janeiro 25)

EAE: extrato de alho envelhecido; OA: óleo de alho; NO: óxido nítrico; PA: Pressão arterial

6-Efeitos adversos e contra indicações

Apesar dos estudos sobre os efeitos adversos do alho e as suas contra indicações serem escassos, alguns artigos tem relatado alguns, quer do alho, quer dos seus componentes.

A hemorragia é um dos efeitos que mais tem sido referido como efeito adverso do alho, já que este tem uma ação antiagregante plaquetar. Assim, para além de ser contra indicado em indivíduos com hemorragia também é contra indicado em indivíduos que tomem anticoagulantes como a aspirina, varfarina e outros. Outra das contra indicações a este nível é a utilização de alho ou seus preparados 1 a 2 semanas antes da realização de cirurgias (Majewski, 2014).

Outro dos efeitos que tem sido relatado é a nível gástrico como aumento da esfoliação de células epiteliais e lesões duodenais, como úlceras. Alguns estudos demonstraram que o alho é capaz de provocar diarreia, flatulência, náuseas, vômitos e alterações da flora intestinal. O alho também tem sido correlacionado com uma componente alérgica, nomeadamente, asma em indivíduos expostos ao pó de alho, urticária e dermatite de contacto no caso da utilização do alho cru (Tsai, et al., 2012).

Já foi descrito também o efeito de suplementos de alho sobre a tiroide, justificando a sua contra indicação em indivíduos medicados para patologias da tiroide (Nicoletti, Júnior , Bertasso, Caporossi, & Tavares , 2007).

O alho cru e o alho em pó também têm demonstrado redução de proteínas e cálcio a nível ósseo, assim como se tem observado anemia em indivíduos consumidores destes preparados (Yun, et al., 2014).

7-Interações

Apesar de ainda não haver uma base de dados exaustiva das interações entre o alho cru ou seus compostos e medicamentos, a literatura já sugere um considerável potencial de interação, sugerindo cuidado acrescido na associação destes compostos. Apresentam-se seguidamente alguns casos reportados que merecem a atenção pelo significado clínico que encerram.

Antirretrovirais

Os suplementos de alho em pó não devem ser utilizados com antirretrovirais como o saquinavir e ritonavir, já que o alho tem capacidade de estimular as isoenzimas do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2C9) e a Gp-P intestinal e assim diminuir a biodisponibilidade destes fármacos, provando uma menor eficácia terapêutica. Também tem sido relatada toxicidade gastrointestinal quando ocorre administração de suplementos de alho em pó ou alho cru com ritonavir. De igual modo, a administração de outros fármacos que são metabolizados por estas mesmas enzimas devem ser evitados com alho e as suas formulações (Martínez, et al., 2007).

Anticoagulantes

Como visto anteriormente, o alho cru e seus suplementos têm propriedades anticoagulantes, por isso, ou consumo de grandes quantidades de alho potencia a ação de anticoagulantes como a varfarina, assim como antiplaquetários, podendo originar hemorragias (Martínez, et al., 2007).

Antidiabéticos

Quando utilizado com insulina ou fármacos com efeito hipoglicemiante principalmente glipizida, o alho potencia o efeito destes fármacos, levando a uma hipoglicemia acentuada (Nicoletti, et al., 2007). Também já foi demonstrado que a clorpropamida, um fármaco utilizado na diabetes, quando administrado com alho ou seus constituintes pode provocar um efeito hipoglicemiante acentuado em indivíduos diabéticos (Alexandre, Bagatini, & Simões, 2008).

Quimioterápicos

Um estudo de laboratório também demonstrou que a utilização de quimioterápicos como a citarabina e a fludarabina não devem ser utilizados com o alho, por este aumentar o efeito destes fármacos utilizados no tratamento de leucemia pelo aumento da sua biodisponibilidade (Nicoletti, et al., 2007).

Hipolipemiantes e Hipotensores

O alho e os seus suplementos, como visto anteriormente, demonstraram ação hipolipemiante e hipotensora, por isso deve-se ter em atenção o uso concomitante destas formulações e medicamentos utilizados na redução do colesterol e da pressão arterial (Nicoletti, et al., 2007). Um estudo já demonstrou o efeito de hipotensão postural quando foram consumidas cápsulas de alho em indivíduos tratados com lisinopril, um fármaco muito utilizado no tratamento da hipertensão arterial. Apesar dos poucos estudos, pensa-se que está relacionado com a sua ação vasodilatadora (Alexandre, et al., 2008).

Analgésicos

Um dos analgésicos mais utilizados em todo o mundo é o paracetamol. Um estudo que utilizou cápsulas com 6 a 7 dentes de alho e o consumo de 1 grama de paracetamol antes do tomado alho, no final de cada mês de tratamento e um mês após o tratamento com alho demonstrou que este tem capacidade de aumentar a formação de sulfato a partir da metabolização oxidativa do paracetamol, alterando os níveis plasmáticos do fármaco. No entanto, o mecanismo de atuação ainda não está definido (Alexandre, et al., 2008).

Ansiolíticos e hipnóticos

Quanto a este grupo de fármacos ainda é muito controverso o efeito do alho sobre estes, pois demonstrou interações em alguns dos estudos, mas por outro lado não demonstrou efeitos em outros. Quando administrado dextrometorfano e alprazolam, com cápsulas de alho em indivíduos saudáveis, verificou-se um aumento da metabolização de dextrometorfano pela CYP2D6, sem alteração da enzima CYP3A4 responsável pela metabolização de alprazolam. Também foi demonstrado, num outro estudo, que o óleo

de alho não altera a atividade de midazolam concluindo que este não tem efeito sobre a CYP3A4 e a CYP2D6 ao contrário do estudo anterior (Alexandre, et al., 2008).

Relaxantes musculares

A clorzoxazona foi utilizada num estudo conjuntamente com óleo de alho, de modo a averiguar a existência de interação entre estes dois componentes.

Foi demonstrado que o óleo de alho é inibidor da CYP3E1, aumentando a biodisponibilidade deste fármaco (Alexandre, et al., 2008).

Em seguida apresenta-se a tabela resumo (Tabela 25) das principais interações de fármacos com alho e suas formulações:

Tabela 25-Resumo das principais interações com o alho e suas formulações. Baseado em (Alexandre, et al., 2008)

Classe Terapêutica	Fármacos	Mecanismo de interação	Efeitos
Antirretrovirais inibidores da protease	Saquinavir e Ritonavir	Inibição e/ou indução de enzimas do citocromo P450 hepático (3A4 e 2C9) e da Gp-P intestinal	↓ e/ou ↑ biodisponibilidade
Anticoagulantes	Varfarina	Sinergismo ou adição	↑ Risco de hemorragia, sangramentos espontâneos e desordens plaquetárias
Antidiabéticos	Clorpropamid a	Sinergismo ou adição	Hipoglicemia
Antidiabéticos	Glipizida	Sinergismo ou adição	↓ acentuada da glicémia
Quimioterápicos	Citarabina e Fludarabina	Sinergismo	↑ Biodisponibilidade
Hipotensores	Lisinopril	Adição	↑ Efeito hipotensor
Analgésicos	Paracetamol	Não estabelecido	Alterações farmacocinéticas

Classe Terapêutica	Fármacos	Mecanismo de interação	Efeitos
Ansiolíticos e hipnóticos	Alprazolam Midazolam Dextrometorfano	Não estabelecido	Não há alterações
Relaxantes musculares	Clorzoxazona	Inibição CYP3E1	↑ Biodisponibilidade

Apesar das potenciais atividades terapêuticas do alho, este também apresenta interações relevantes. Muitas destas interações provocam alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas podendo colocar em causa a segurança e a eficácia de fármacos. Para além disso, não se podem ignorar os efeitos adversos do alho (Alexandre, et al., 2008).

8- Conclusão

No final desta revisão bibliográfica podemos afirmar que o alho e as suas formulações podem ser utilizados em várias patologias, nomeadamente hipertensão arterial e no controlo da glicemia. Não obstante são necessários mais estudos com várias doses de alho e seus constituintes e uma população mais alargada. Talvez assim se possam clarificar resultados divergentes obtidos nalguns dos estudos mencionados nesta monografia.

Uma das incoerências é sobre o extrato de alho envelhecido, que apesar de ser uma das preparações de alho mais utilizadas em estudos, existe uma confusão muito acentuada sobre a preparação do extrato, pois não é claro quem é o elemento envelhecido, se o alho ou o extrato, assim como não é claro em muitos artigos, se a preparação final é uma solução (extrato) ou o alho extraído de componentes sem relevância.

Os suplementos de alho, que hoje em dia são as alternativas mais vantajosas do consumo de alho pela sua capacidade de evitar o hálito desagradável, também encerram alguns aspetos que carecem de clarificação, nomeadamente a posologia pois, muitos suplementos, apesar de terem o dobro ou o triplo da dose de alho, mantêm ou aumentam o número de tomas. Isto pode dever-se ao facto da dose dos suplementos não ser expressa em termos de princípio ativo mas sim de alho.

Quanto ao seu potencial terapêutico, observou-se efeito sobre o colesterol, hipertensão arterial, diabetes, oxidação, tumores e infeções microbiológicas. Apesar dos resultados positivos da utilização do alho e das suas formulações nestas patologias, ainda não foi claramente compreendido o seu mecanismo de ação. O potencial terapêutico também não encontra consenso em todos os estudos, sendo importante prosseguir as investigações na área. Quanto à sua utilização como anti-inflamatório ou promotor do sistema imunológico são ainda escassas as informações fidedignas sobre esta matéria. Os estudos em humanos ainda não são muitos, principalmente na verificação de estudos microbianos algo que se deve ter também em conta.

Apesar das dúvidas levantadas por alguns estudos que utilizaram alho em humanos, animais ou *in vitro*, tem-se verificado alguns efeitos positivos e benéficos que justificam a sua utilização em várias patologias, tanto como adjuvante da medicação oral ou tópica

ou até como substituição destas, podendo evitar alguns problemas ou efeitos adversos de alguns fármacos. No entanto, é importante referir que alguns estudos indicam efeitos adversos como problemas gástricos e hemorragias, apesar de se referir menor gravidade ou menor número de efeitos do que muitos fármacos, o que beneficia a sua utilização. Apesar dos suplementos alimentares de alho serem considerados como naturais é de referir os cuidados a ter com o consumo concomitante destes preparados e medicamentos de uso continuado, como anti-hipertensores, antidiabéticos, ansiolíticos e muitos outros como os analgésicos que são muito utilizados, não só por idosos mas também pela população em geral.

9-Bibliografia

Aala, F., Yusuf, U. K., Nulit, R., & Rezaie, S. (2014, Março). Inhibitory effect of allicin and garlic extracts on growth of cultured hyphae. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 17 (3), 150-154.

Abdel-Hafeez , E. H., Ahmad, A. K., Kamal, A. M., Abdellatif, M. Z., & Abdelgelil, N. H. (2015, Setembro). In vivo antiprotozoan effects of garlic (*Allium sativum*) and ginger (*Zingiber officinale*) extracts on experimentally infected mice with *Blastocystis* spp. *Journal Parasitology Research*, 114 (9), 3439-3444.

Aboelhadid, S. M., Kamel, A. A., Arafa, W. M., & Shokier, K. A. (2013, Maio). Effect of *Allium sativum* and *Allium cepa* oils on different stages of *Boophilus annulatus*. *Parasitology Research* 112 (5), 1883-1890. Doi: 10.1007/s00436-013-3344-0.

Alexandre, R. F., Bagatini, F., & Simões, C. M. (2008, Julho-Setembro). Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 18 (3), 455-463.

Alli, J. A., Boboye , B. E., Okonko , I. O., Kolade , A. F., & Nwanze, J. C. (2011). In-vitro assessments of the effects of garlic (*Allium sativum*) extract on clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Advances in Applied Science Research* 2 (4), 25-36.

Almeida, G. D., Godoi, E. P., Santos, E. C., Lima, L. R., & Oliveira, M. E. (2013). Extrato aquoso de *Allium sativum* potencializa a ação dos antibióticos vancomicina, gentamicina e tetraciclina frente *Staphylococcus aureus*. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 487-492.

Amagase, H. (2006). Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *Journal of Nutrition* 136, 716S–725S.

An, M., Shen, H., Cao, Y., Zhang, J., Cai, Y., Wang, R., Jiang, Y. Y. (2009, Março). Allicin enhances the oxidative damage effect of amphotericin B against *Candida albicans*. *International journal of antimicrobial agents*, 33 (3), 258-263. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.09.014>.

Anassori, E., Naghadeh, B. D., Pirmohammadi, R., & Hadian, M. (2015). Changes in blood profile in sheep receiving raw garlic, garlic oil or monensin. *Journal Animal Physiology and Animal Nutrition* 99 (1), 115-122. DOI: 10.1111/jpn.12189.

Arreola, R., Quintero-Fabián, S., López-Roa, R. I., Flores-Gutiérrez, E. O., Reyes-Grajeda, J. P., Carrera-Quintanar, L., & Ortuño-Sahagún, D. (2015, Janeiro 25). Immunomodulation and anti-Inflammatory effects of garlic compounds. *Journal of Immunology Research*, Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/401630>.

- Asdaq, S. M. (2015). Antioxidant and hypolipidemic potential of aged garlic extract and its constituent, S-allyl cysteine, in rats. (pp. 1-7). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Badr, G. M., & AL-Mulhim, J. A. (2014). The protective effect of aged garlic extract on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric inflammations in male albino rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/759642>.
- Bahadoran, P., Rokni, F. K., & Fahami, F. (2010, Dezembro 15). Investigating the therapeutic effect of vaginal cream containing garlic and thyme compared to clotrimazole cream for the treatment of mycotic vaginitis. *Iranian Journal Nursing and Midwifery Research*, 343-349.
- Banerjee, S. K., Mukherjee, P. K., & Maulik, S. K. (2003, Fevereiro). Garlic as an antioxidant: the good, the bad and the ugly. *Phytotherapy Research*, 17 (2), 97-106. Doi: 10.1002/ptr.1281.
- Basho, S. M., & Bin, M. C. (2010). Propriedades dos alimentos funcionais e seu papel na prevenção e controle da hipertensão e diabetes. *Interbio*, 4 (1), 48-58.
- Bayan, L., Koulivand, P. H., & Gorji, A. (2014, Janeiro-Fevereiro). Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Journal of Phytomedicine*, 1-14.
- Bayonas, A. C., Martínez, J. A., García, J. M., Vera, M. M., González, M. D., & Montoya, A. N. (2006). Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento. *Oncología*, 29 (5), 206-218.
- Borek, C. (2001). Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J N The Journal of Nutricion*, 131, 1010S-1015S.
- Botrel, N., & Oliveira, V. R. (2012). Cultivares de cebola e alho para processamento. Congresso Brasileiro de olericultura. *Horticultura Brasileira*, 30 (2), (pp. S8420-S8434). Brasil.
- Braki, I. M., & Douglas, C. W. (2005, Julho). Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. *A multidisciplinary Journal of oral and craniofacial Sciences*, 50 (7), 645-651. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.12.002>.
- Cabaça, A. F. (2014). Mercado dos suplementos nutricionais à base de plantas em Portugal (Monografia). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa .
- Chagas, F. C., Zanetti, J. F., Oliveira, V. C., & Donatini, R. d. (2012). *Allium Sativum* L. na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. *BioFar*, 7 (2).
- Chiavarinia, M., Minellia, L., & Fabiani, R. (2015, Maio). Garlic consumption and colorectal cancer risk in man: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 1-10. DOI: 10.1017/S1368980015001263.

Chu, Q., Ling, M.-T., Feng, H., Cheung, H., Tsao, S. W., Wang, X., & Wong, Y. C. (2006, Maio 4). A novel anticancer effect of garlic derivatives: inhibition of cancer cell invasion through restoration of E-cadherin expression. *Carcinogenesis*, 27 (11), 2180-2189. Doi:10.1093/carcin/bgl054.

Colín-González , A. L., Ortiz-Plata , A., Villeda-Hernández, J., Barrera , D., Molina-Jijón , E., Pedraza-Chaverrí , J., & Maldonado , P. D. (2011, Novembro). Aged garlic extract attenuates cerebral damage and cyclooxygenase-2 induction after ischemia and reperfusion in rats. *Plant Foods Human Nutrition*, 66 (4), 348-354.

Costa, L. L., Callegari, F. L., Ciabott, S., Santana, M. J., Cruz, O. C., Honório, J. P., ... Pinheiro, A. C. M. (2012, Maio-Agosto). Avaliação físico-química e sensorial de alho (*Allium Sativum* L.) Submetido a diferentes reposições de água no solo. *Global Science and Technology* 5 (2), 31-44.

Cunha, A. L., & Freitas, M. C. (2007, Agosto). Composição química de hortaliças antes e após diferentes técnicas de cocção. *Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, 32 (2), 55-73.

Durak, I., Kavutcu, M., Aytaç, B., Avci, A., Devrim, E., Özbek, H., & Öztürk, H. S. (2004, Junho). Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. *Journal Nutritional Biochemistry*, 15 (6), 373-377.

Ebrahimi, T., Behdad, B., Abbasi, M. A., Rabati, R. G., Fayyaz, A. F., Behnod, V., Asgari, A. (2015). High doses of garlic extract significantly attenuated the ratio of serum LDL to HDL level in rat-fed with hypercholesterolemia diet. *Diagnostic Pathology*, 1-9. DOI 10.1186/s13000-015-0322-0.

Eidi, A., Eidi, M., & Esmaeili, E. (2006). Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 13, 624-629. Doi:10.1016/j.phymed.2005.09.010.

El-Din, M. M., Mostafa, A. M., & Abd-Elkader, A. (2014). Experimental studies on the effect of (Lambda-Cyhalothrin) insecticide on lungs and the ameliorating effect of plant extracts Ginseng(*Panax Ginseng*) and garlic (*Allium sativum* L.) on asthma development in albino rats. *BMC Research Notes*, Doi:http://www.biomedcentral.com/1756-0500/7/243.

El-Din, S. S., Sabra, A.-N. A., Hammam, O., Ebeid, F. A., & El-Lakkany, N. (2014, Agosto). Pharmacological and antioxidant actions of garlic and/or onion in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Journal Egyptian Society Parasitology*, 44 (2), 295-308.

- Feng, Y., Zhu, X., Wang, Q., Jiang, Y., Shang, H., Cui, L., Cao, Y. (2012). Allicin enhances host pro-inflammatory immune responses and protects against acute murine malaria infection. *Malaria Journal*, Doi:10.1186/1475-2875-11-268.
- Fonseca, G. M., Passos, T. C., Ninahuaman, M. F., Caroci, A. S., & Costa, L. S. (2014). Avaliação da atividade antimicrobiana do alho (*Allium sativum* Liliaceae) e de seu extrato aquoso. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 16 (3), 679-684.
- G, D., J, S., & D, P. M. (2008, Março-Abril). Effects of short-term garlic supplementation on lipid metabolism and antioxidant status in hypertensive adults. *Pharmacological Reports*, 60 (2), 163-70.
- Galeone, C., Turati, F., Zhang, Z. F., Guercio, V., Tavani, A., Serraino, D., & La Vecchia, C. (2015, Setembro). Relation of allium vegetables intake with head and neck cancers: Evidence from the Inhance consortium. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59 (9), 1641-1650.
- Gamboa-Leon, R., Vera-Ku, M., Peraza-Sanchez, S. R., Ku-Chulim, C., Horta-Baas, A., & Rosado-Vallado, M. (2014). Antileishmanial activity of a mixture of *Tridax procumbens* and *Allium sativum* in mice. *Parasite*, 21 (15), 1-7. Doi: 10.1051/parasite/2014016.
- Gatt, M. E., Strahilevitz, J., Sharon, N., Lavie, D., Goldschmidt, N., Kalish, Y., & Paltiel, O. B. (2015, Junho 2). A randomized controlled study to determine the efficacy of garlic compounds in patients with hematological malignancies at risk for chemotherapy-related febrile neutropenia. *Integrative Cancer Therapies*, 428-435.
- Gharavi, M. J., Nobakht, M., Khademvatan, S. H., Bandani, E., Bakhshayesh, M., & Roozbehani, M. (2011). The effect of garlic extract on expression of INF γ and inos genes in macrophages infected with *leishmania major*. *Iranian Journal Parasitology*, 6 (3), 74-81.
- Gull, I., Saeed, M., Shaukat, H., Aslam, S. M., Samra, Z. Q., & Athar, A. M. (2012). Inhibitory effect of *Allium sativum* and *Zingiber officinale* extracts on clinically important drug resistant pathogenic bacteria. *Clinical Microbiology Antimicrobials*, 1-6.
- Guo, Y. (2014). Experimental study on the optimization of extraction process of garlic oil and its antibacterial effects. *African Journal of Traditional*, 11 (2), 411-414.
- Hom, C., Budoff, M., & Luo, Y. (2015, Março 17). The effects of aged garlic extract on coronary artery calcification progression and blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 65 (10s).
- Houshmand, B., Mahjour, F., & Dianat, O. (2013). Antibacterial effect of different concentrations of garlic (*Allium sativum*) extract on dental plaque bacteria. *Indian Journal of Dental Research*, 24 (1), 71-75.

- Ibrahim, A. (2013, Maio). Comparison of in vitro activity of metronidazole and garlic-based product (Tomex®) on *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology Research*, 112 (5), 2063-2067. Doi: 10.1007/s00436-013-3367-6.
- Islam, M. S., & Choi, H. (2008, Março). Comparative effects of dietary ginger (*Zingiber officinale*) and garlic (*Allium sativum*) investigated in a type 2 diabetes model of rats. *Journal of Medicinal Food*, 11 (1), 152-159. Doi: 10.1089/jmf.2007.634.
- Iwalokun, B., Ogunledun, A., Ogbolu, D., Bamiro, S., & Jimi-Omojola, J. (2004). In vitro antimicrobial properties of aqueous garlic extract against multidrug-resistant bacteria and *Candida* species from Nigeria. *Journal of Medicinal Food*, 7 (3), 327-333.
- Jimoh, A. A., Ibitoye, E. B., Dabai, Y. U., & Garba, S. (2013, Dezembro 15). In vivo antimicrobial potentials of garlic against *Clostridium perfringens* and its promotant effects on performance of broiler chickens. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 16 (24), 1978-1984.
- Jin, Z.-Y., Wu, M., Han, R.-Q., Zhang, X.-F., Wang, X.-S., Liu, A.-M.,...Zhao, J.-K. (2013, Maio 8). Raw Garlic consumption as a protective factor for lung cancer, a population-based case-control study in a chinese population. *American Association for Cancer Research*, 6 (7), 711-718. Doi:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0015.
- Khalaf, G. (2012, Dezembro). A histological study on the possible protective role of garlic in diabetes-induced structural changes in the renal cortex of adult male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology*, 35 (4), 812-821. Doi:10.1097/01.EHX.0000419784.46088.83.
- Khodavandi , A., Alizadeh , F., Aala, F., Sekawi , Z., & Chong , P. (2010, Abril). In vitro investigation of antifungal activity of allicin alone and in combination with azoles against *Candida* species. *Mycopathologia*, 169 (4), 287-295. Doi:10.1007/s11046-009-9251-3.
- Khodavandi, A., Harmalb, N. S., Alizadehd, F., Scully, O. J., Sidike, S. M., Othmanf, F.,... Chong, P. P. (2011, Dezembro 15). Comparison between allicin and fluconazole in *Candida albicans* biofilm inhibition and in suppression of HWP1 gene expression. *Phytomedicine*, 19 (1), 56-63. Doi: 10.1016/j.phymed.2011.08.060.
- Klassa, B., Grosseli, M. M., Kiyomura, A. K., & Alves, M. J. (2013). Avaliação do efeito do alho (*Allium sativum* L.) sobre o colesterol plasmático em coelhos com hipercolesterolemia induzida. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 15 (4), 557-565.
- Kocić-Tanackovi, S., Dimić, G., Lević, J., Tanackov, I., Tepić, A., Vujičić , B., & Gvozdanić-Varga, J. (2012). Effects of onion (*Allium cepa* L.) and garlic (*Allium sativum* L.) essential oils on the *Aspergillus versicolor* growth and sterigmatocystin production. *Journal of Food Science*, 77 (5), 278-284.

- Kook, S., Kim, G. H., & Choi, K. (2009, Julho 23). The antidiabetic effect of onion and garlic in experimental diabetic rats: meta-analysis. *Journal of Medicinal Food*, 12 (3), 552-560. Doi:10.1089/jmf.2008.1071.
- Kumar, R., Chhatwal, S., Arora, S., Sharma, S., Singh, J., Singh, N.,... Khurana, A. (2013, Janeiro 13). Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, anti-inflammatory and adenosine deaminase-lowering effects of garlic in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 49-56. Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S38888>.
- Li, G., Ma, X., Deng, L., Zhao, X., Wei, Y., Gao, Z.,...Sun, C. (2015, Maio 31). Fresh garlic extract enhances the antimicrobial activities of antibiotics on resistant strains in vitro. *Jundishapur Journal Microbiology*, 8 (5), DOI: 10.5812/jjm.14814.
- Li, W.-R., Shi, Q.-S., Liang, Q., Huang, X.-M., & Chen, Y.-B. (2014, Outubro). Antifungal effect and mechanism of garlic oil on *Penicillium funiculosum*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98 (19), 8337-8346.
- Liu, C.-T., Hsu, T.-W., Chen, K.-M., Tan, Y.-P., Lii, C.-K., & Sheen, L.-Y. (2012, Abril-Junho). The antidiabetic effect of garlic oil is associated with ameliorated oxidative stress but not ameliorated level of pro-inflammatory cytokines in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal Traditional Complementary Medicine*, 2 (2), 135-144.
- Low, C. F., Chong, P. P., Yong, P. V., Lim, C. S., Ahmad, Z., & Othman, F. (2008). Inhibition of hyphae formation and SIR2 expression in *Candida albicans* treated with fresh *Allium sativum* (garlic) extract. *Journal of Applied Microbiology* 105, 2169-2177. Doi:10.1111/j.1365-2672.2008.03912.x.
- Ma, J.-L., Zhang, L., Brown, L. M., Li, J.-Y., Shen, L., Pan, K.-F.,... Gail, M. H. (2012, Março 21). Fifteen-year effects of helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *Journal of the National Cancer*, 104 (6), 1-5.
- Madkor, H. R., Mansour, S. W., & Ramadan, G. (2011). Modulatory effects of garlic, ginger, turmeric and their mixture on hyperglycaemia, dyslipidaemia and oxidative stress in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats. *British Journal of Nutrition*, 105, 1210-1217. Doi:10.1017/S0007114510004927.
- Majewski, M. (2014). *Allium sativum*: facts and myths regarding human health. *National Institute of Public Health* 65 (1), 1-8.
- Mantawy, M. M., Aly, H. F., Zayed, N., & Fahmy, Z. H. (16 de Julho de 2012). Antioxidant and schistosomicidal effect of *Allium sativum* and *Allium cepa* against *schistosoma mansoni* different stages. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, pp. 69-80.

Marte, A. P., & Santos, R. D. (2007). Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*, 14 (4), 252-257.

Martínez, M. C., Corzo, N., & Villamiel, M. (2007). Biological properties of onions and garlic. *Food Science & Technology*, 18, 609-625.

Matsuura, N., Miyamae, Y., Yamane, K., Nagao, Y., Hamada, Y., Kawaguchi, N.,... Ishikawa, H. (2006). Aged garlic extract inhibits angiogenesis and proliferation of colorectal carcinoma cells. *Journal of Nutrition*, 136, 842S–846S.

McCullough, M. L., Jacobs, E. J., Shah, R., Campbell, P. T., & Gapstur, S. M. (2012, Outubro). Garlic consumption and colorectal cancer risk in the CPS-II Nutrition Cohort. *Cancer Causes & Control* 23 (10), 1643-1651.

Meng, S., Zhang , X., Giovannu, E. L., Ma, J., Fuchs, C. S., & Cho, E. (2012, Dezembro). No association between garlic intake and risk of colorectal cancer. *The International Journal of Cancer Epidemiology* 37 (2), 152-155.

Nasr, A. Y., & Ibrahim, A. A. (2015, Junho). Aged garlic extract ameliorates the oxidative stress, histomorphological, and ultrastructural changes of cisplatin-induced nephrotoxicity in adult male rats. *Microscopy Research and Technique*, 78 (6), 452-461. Doi: 10.1002/jemt.22494.

Nicoletti, M. A., Júnior , M. A., Bertasso, C. C., Caporossi, P. Y., & Tavares , A. P. (2007). Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*, 19 (1/2), 32-40.

Oommen, S., Anto, R. J., Srinivas, G., & Karunagaran, D. (2004, Fevereiro 6). Allicin (from garlic) induces caspase-mediated apoptosis in cancer cells. *European Journal of Pharmacology*, 485 (, 97–103. Doi:10.1016/j.ejphar.2003.11.059.

Phil , R. A., Khan, R. A., & Ashraf, I. (2011, Julho 4). Effects of garlic on blood glucose levels and HbA1c in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5 (13), 2922-2928.

Pinheiro, G. M. (2008). Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral – preparação de cápsulas gelatinosas duras (Pós-graduação em ciências farmacêuticas). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Queiroz, Y. S. (2010). Efeito do processamento do alho (*Allium Sativum* L.) sobre os seus compostos bioactivos e potencial antioxidante in vitro e in vivo.(Tese de Pós-Graduação). Universidade de São Paulo, Brasil.

R, T., CM, W., CI, C., & KM, R. (2009, Junho). The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Research Reviews*, 22 (1), 39-48. Doi: 10.1017/S0954422409350003.

- Rana, S. V., Pal, R., Vaiphei, K., Sharma, S. K., & Ola, R. P. (2011). Garlic in health and disease. *Nutrition research reviews*, 60-71. Doi:10.1017/S0954422410000338.
- Rasheed , M. U., & Thajuddin , N. (2011). Effect of medicinal plants on *Moraxella catarhalis*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 133-136.
- Resende, J. T., Morales, R. G., Resende, F. V., Carminatti, R., Bertuzzo, L. L., & Figueiredo, A. S. (2011, Abril-Junho). Aplicação complementar de enxofre em diferentes doses na cultura do alho. *Horticultura Brasileira*, 29 (2), 217-221.
- Ried, K., Toben, C., & Fakler, P. (2013). Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 71 (5), 282-299. Doi:10.1111/nure.12012.
- Ried, K., Frank, O. R., Stocks, N. P., Fakler, P., & Sullivan, T. (2008). Effect of garlic on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 8 (13), 223-231. Doi:10.1186/1471-2261-8-13.
- Rivlin, R. S. (2001). Historical Perspective on the Use of Garlic. *Journal of Nutrition*, 951S–954S.
- Rohner, A., Ried, K., Sobenin, I. A., Bucher, H. C., & Nordmann, A. J. (2014, Setembro). A systematic review and metaanalysis on the effects of garlic preparations on blood pressure in individuals with hypertension. *American Journal of Hypertension*, 28 (3), 414-423. Doi: 10.1093/ajh/hpu165.
- Saha, S. K., Saha , S., Hossain , M. A., & Paul, S. K. (2015, Abril). In vitro assessment of antibacterial effect of garlic (*allium sativum*) extracts on *pseudomonas aeruginosa*. *Mymensingh Medical Journal*, 24 (2), 222-232.
- Salama, A. A., AbouLaila, M., Terkawi, M. A., Mousa, A., El-Sify, A., Allaam , M.,... Igarashi, I. (2014, Janeiro). Inhibitory effect of allicin on the growth of *Babesia* and *Theileria equi* parasites. *Paracitology Research*, 113 (1), 275-283.
- Santhosha, S. G., Jamuna, P., & Prabhavathi, S. N. (2013). Bioactive components of garlic and their physiological role in health maintenance: A review. *Food Bioscience* 3, 59-74.
- Santos, F. C., Monteiro, S. G., & Vogel, F. S. (2012). Extrato aquoso de alho (*Allium Sativum*) sobre nematóides gastrointestinais de ovinos. *Revista Brasileira de Agroecologia*, 7 (1), 139-144.
- Santos, M. B., Santos, C. Y., Almeida, M. A., Santos, C. R., Sant´anna, H. L., Santos, O. S.,... Martins, G. N. (2010). Efeito inibitório in vitro de extrato vegetal de *Allium sativum* sobre *Aspergillus niger* tiegh. *Revista Brasileira Plantas Medicinai*s, 12 (1), 13-17.

- Seddiek , S. A., El-Shorbagy, M. M., Khater, H. F., & Ali, A. M. (2014, Abril). The antitrichomonal efficacy of garlic and metronidazole against *Trichomonas gallinae* infecting domestic pigeons. *Parasitology Research*, 113 (4), 1319-1329.
- Sher, A., Shah, S. N., Bukhsh, S., Murtaza, G., & Mahmood, M. F.-u. (2012). Effect of garlic extract on blood glucose level and lipid profile in normal and alloxan diabetic rabbits. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 21 (6) , 705-711.
- Shetty, S., Thomas, B., Shetty, V., Bhandary, R., & Shetty, R. M. (2013, Outubro-Dezembro). An in-vitro evaluation of the efficacy of garlic extract as an antimicrobial agent on periodontal pathogens: A microbiological study. *An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda*, 34 (4), 445–451.
- Shi, H., Jing, X., Xinbing, Wei., Perez, R. G., Ren, M., Zhang, X., & Lou, H. (2015, Abril). S-allyl cysteine activates the Nrf2-dependent antioxidant response and protects neurons against ischemic injury in vitro and in vivo. *Journal of Neurochemistry*, 133 (2), 298-308. Doi: 10.1111/jnc.12986.
- Sobenin, I. A., Andrianova, I. V., Demidova , O. N., Gorchakova, T. V., & Orekhov, A. N. (2008). Lipid-lowering effects of time-released garlic powder tablets in double-blinded placebo-controlled randomized study. *Journal Atherosclerosis Thrombosis*, 15 (6), 334-338.
- Sobenin, I. A., Pryanishnikov, V. V., Kunnova, L. M., Rabinovich, Y. A., Martirosyan, D. M., & Orekhov, A. N. (2010). The effects of time-released garlic powder tablets on multifunctional cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. *Lipids in Health and Disease*, 9 (119), Doi:10.1186/1476-511X-9-119.
- Sohn, D. W., Han, C. H., Jung, Y. S., Kim, S. I., Kim, S. W., & Cho, Y.-H. (2009, Setembro). Anti-inflammatory and antimicrobial effects of garlic and synergistic effect between garlic and ciprofloxacin in a chronic bacterial prostatitis rat model. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34 (3), 215-219. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.02.012.
- Suleria, H. A., Butt, M. S., Khalid, N., Sultan, S., Raza, A., Aleem, M., & Abbas, M. (2015). Garlic (*Allium sativum*): diet based therapy of 21st century—a review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5 (4), 271-278. Doi: 10.1016/S2222-1808(14)60782-9.
- Tanaka, S., Haruma, K., Yoshihara, M., Kajiyama, G., Kira, K., Amagase, H., & Chayama, K. (2006). Aged garlic extract has potential suppressive effect on colorectal adenomas in humans. *J N the journal of nutrition*, 136, 821S-826S.
- Tao, Z., Guo , F.-F., Zhang, C.-L., song, F. y., Zhao, X. L., & Xie, K. Q. (2012). A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials for the effects of

garlic on serum lipid profiles. *Journal of de Science of Food and Agriculture*, 92 (9), 1892-1902.

Tende, J. A., Ayo, J. O., Mohammed, A., & Zezi, A. U. (2015, Janeiro). Blood pressure lowering and cardio-protective effects of garlic (*Allium sativum*) and ginger (*Zingiber officinale*) extracts in some laboratory animals. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 7 (1), 8-13. Doi:10.5897/IJMMS2014.1069.

Thomson , M., & Ali, M. (2003, Fevereiro). Garlic [*Allium sativum*]: A review of its potential use as an anti-cancer agent. *Current Cancer Drug Targets*, 3 (1), 67-81.

Touloupakis, E., & Ghanotaki, D. F. (2010). Nutraceutical use of garlic sulfur containing compounds. In M. T. Giardi, G. Rea , & B. Berra , *Bio-Farms for Nutraceuticals* (pp. 110-121). Landes Bioscience e Springer Science.

Tsai, C.-W., Chen , H.-W., Sheen, L.-Y., & Lii, C.-K. (2012). Garlic: Health benefits and actions. *B i o M e d i c i n e* 2, 17-29.

Tsubura, A., Lai, Y.-C., Kumata, M., Uehara, N., & Yoshizawa, K. (2011, Março). Anticancer Effects of Garlic and Garlic-derived Compounds for Breast Cancer Control. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 11 (3), 249-253.

Wang, H.-P., Yang, J., Qin, L.-Q., & Yang, X.-J. (2015, Março). Effect of garlic on blood pressure: A meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, 17 (3), 223-231. DOI: 10.1111/jch.12473.

Watson, C. J., Grando, D., Fairley, C. K., Chondros, P., Garland, S. M., Myers, S. P.,... Khurana, A. (2014, Março). The effects of oral garlic on vaginal candida colony counts: a randomised placebo controlled double-blind trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 121 (4), 498-506. DOI: 10.1111/1471-0528.12518.

Varmaghany, S., Torshizi, M. K., Rahimi, S., Lotfollahian, H., & Hassanzadeh, M. (2015, Agosto). The effects of increasing levels of dietary garlic bulb on growth performance, systolic blood pressure, hematology, and ascites syndrome in broiler chickens. *Poultry Science*, 94 (8), 1812-1820. Doi: 10.3382/ps/pev148.

Xiong, X. J., Wang, P. Q., Li, S. J., Li, X. K., Zhang, Y. Q., & Wang, J. (2015, Março). Garlic for hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine*, 22, (3), 352-361. Doi: 10.1016/j.phymed.2014.

Yakoob, J., Abbas, Z., Beg , M. A., Naz , S., Awan , S., Hamid , S., & Jafri, W. (2011, Agosto). In vitro sensitivity of *Blastocystis hominis* to garlic, ginger, white cumin, and black pepper used in diet. *Parasitology Research*, 109 (2), 379-385.

Yun, H.-M., Ban, J. O., Park, K.-R., Lee, C. K., Jeong, H.-S., Han, S. B., & Hong, T. J. (2014, Maio). Potential therapeutic effects of functionally active compounds isolated from garlic. *Pharmacology & Therapeutics*, 142 (2), 183-195. Doi:10.1016/j.pharmthera.2013.12.005.

Zhu, B., Zou, L., Qi, L., Zhong, R., & Miao, X. (2014, Dezembro). Allium vegetables and garlic supplements do not reduce risk of colorectal cancer, based on meta-analysis of prospective studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12 (12), 1991-2001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.019>.

Anexos

o mais tardar até ao 7.º dia de vida do qual resulte uma superfície intacta e lisa;

- d) Se necessário, para evitar lesões a outros animais ou por outros motivos de segurança, pode reduzir-se o comprimento das defesas (dentes) dos varrascos;
- e) Corte parcial das caudas;
- f) A castração dos machos por meios que não sejam o arrancamento de tecidos;
- g) A inserção de argolas nasais, embora apenas caso os animais sejam mantidos ao ar livre e seja observada a legislação nacional.

3 — O corte de cauda e o despontar dos comilhos não devem ser efectuados por rotina, devendo estes procedimentos ser adoptados exclusivamente se existirem dados objectivos que comprovem a existência de lesões das tetas das porcas, das orelhas e caudas de outros suínos.

4 — Antes da adopção dos procedimentos enumerados no número anterior, devem ser tomadas outras medidas para evitar mordeduras de caudas e outros vícios, tais como alterando as condições ambientais deficientes ou a sistemas de manejo inadequados.

5 — Os procedimentos descritos no n.º 3 devem ser exclusivamente efectuados por um médico veterinário ou por uma pessoa treinada, com experiência na execução das técnicas aplicadas, e com os meios e condições de higiene adequados.

6 — Se forem praticados após o 7.º dia de vida a castração e o corte de cauda devem ser executados exclusivamente por um médico veterinário, sob anestesia seguida de analgesia prolongada.

CAPÍTULO II

Disposições específicas para várias categorias de suínos

A — Varrascos

1 — As celas para varrascos devem estar localizadas e construídas por forma que o varrasco possa rodar, ouvir, cheirar ou ver outros suínos. A área disponível de pavimento livre destinada a cada varrasco deve ser, no mínimo, de 10 m² e a cela não deve ter quaisquer obstáculos.

2 — Se as celas forem igualmente utilizadas com vista à reprodução natural, a área disponível de pavimento para cada varrasco deve ser, no mínimo, de 10 m² e a cela não deve ter quaisquer obstáculos.

B — Porcas e marrãs

1 — Devem ser adoptadas medidas para limitar as agressões no seio dos grupos.

2 — As porcas e marrãs grávidas devem, se necessário, ser tratadas contra parasitas externos e internos e se forem colocadas em celas de parto, as porcas e marrãs prenhes devem ser completamente limpas.

3 — Na semana que precede a data prevista de parição, as porcas e marrãs devem dispor de materiais de nidificação em quantidade suficiente, a menos que sejam tecnicamente inviáveis com o sistema de chorume utilizado no estabelecimento.

4 — Deve existir uma área desobstruída atrás da porca ou marrã para facilitar a parição natural ou assistida.

5 — As celas de parto em que as porcas se encontrem livres devem dispor de alguns meios de protecção dos leitões, nomeadamente grades.

C — Leitões

1 — O alojamento deve dispor de uma parte do pavimento suficiente para que os animais possam repousar juntos simultaneamente e deve ser sólida ou recoberta por um tapete, por palha ou por qualquer outro material adequado.

2 — Se for utilizada uma cela de parto, os leitões devem dispor de espaço suficiente para que possam ser aleitados sem dificuldade.

3 — Os leitões não devem ser separados da mãe antes dos 28 dias de idade, a menos que a não separação seja prejudicial ao bem-estar ou à saúde da porca ou dos leitões, podendo, no entanto, os leitões ser separados até sete dias mais cedo se forem transferidos para instalações especializadas, que sejam esvaziadas e meticolosamente limpas e desinfectadas antes da introdução de um novo grupo, separadas das instalações em que as porcas são mantidas, por forma a limitar a transmissão de doenças aos leitões.

D — Leitões desmamados e porcos de criação

1 — Se os suínos forem mantidos em grupo, devem ser tomadas medidas para evitar lutas que constituam um desvio em relação ao comportamento normal.

2 — Os suínos devem ser mantidos em grupos estáveis, com o mínimo possível de miscigenação, e, quando existir necessidade de agrupamento, a miscigenação deve ocorrer na idade mais precoce possível, preferivelmente antes do desmame ou até uma semana após o mesmo, devendo os suínos dispor, se se proceder à miscigenação, de oportunidades adequadas para poderem fugir e esconder-se dos restantes suínos.

3 — Se existirem sinais de lutas intensas, há que apurar imediatamente as causas e adoptar medidas adequadas, tais como o fornecimento abundante de palha aos animais e, se possível, outros materiais para investigação, devendo os animais em risco ou os agressores identificados ser separados do grupo.

4 — O recurso a tranquilizantes para facilitar a miscigenação deve limitar-se a circunstâncias excepcionais e apenas deve ocorrer após consulta de um veterinário.

Decreto-Lei n.º 136/2003

de 28 de Junho

Um regime alimentar adequado e variado, em circunstâncias normais, fornece a um ser humano todas as substâncias nutrientes necessárias nas quantidades estabelecidas e recomendadas por dados científicos ao seu bom desenvolvimento e à sua manutenção num bom estado de saúde.

Todavia, esta situação ideal não está a ser alcançada em relação a todas as substâncias nutrientes nem a todos os grupos populacionais devido, designadamente, ao estilo de vida.

Os consumidores podem, no entanto, optar por complementar as quantidades ingeridas de algumas substâncias nutrientes através do consumo de suplementos alimentares.

Por isso, tem-se verificado a existência de um número crescente de produtos comercializados como géneros

alimentícios que constituem uma fonte concentrada de substâncias nutrientes, as quais são apresentadas como complemento aos nutrientes ingeridos num regime alimentar normal.

Estes suplementos alimentares podem conter um leque bastante variado de substâncias nutrientes e outros ingredientes, designadamente vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extractos de ervas.

Tendo em vista garantir um elevado nível de protecção dos consumidores e facilitar a sua escolha, os suplementos alimentares a colocar no mercado devem ser seguros e comportar uma rotulagem adequada. A ingestão excessiva de vitaminas e de minerais pode provocar efeitos adversos, devendo, por isso, ser fixados, quando necessário, limites máximos de segurança para essas substâncias presentes nos suplementos alimentares, garantindo que a utilização normal dos produtos, de acordo com as instruções de utilização fornecidas pelo fabricante, é segura para os consumidores.

Para garantir que os suplementos alimentares são um complemento do regime alimentar, devem as vitaminas e os minerais declarados no rótulo dos mesmos estar presentes no produto em quantidades significativas.

As normas relativas ao fabrico e comercialização dos suplementos alimentares encontram-se fixadas na Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho, a qual importa agora transpor para a ordem jurídica nacional.

Assim:

Nos termos da alínea *a*) do n.º 1 do artigo 198.º da Constituição, o Governo decreta o seguinte:

Artigo 1.º

Objecto

O presente diploma transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares.

Artigo 2.º

Âmbito

1 — O presente diploma refere-se aos suplementos alimentares comercializados como géneros alimentícios e apresentados como tais, os quais apenas podem ser postos à disposição do consumidor final sob a forma pré-embalada.

2 — O presente diploma não se aplica aos medicamentos tal como definidos no Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, com a redacção que lhe foi dada pelo Decreto-Lei n.º 242/2000, de 26 de Setembro, relativo aos medicamentos para uso humano.

Artigo 3.º

Definições

Para efeitos do presente diploma, entende-se por:

- a*) «Suplementos alimentares», os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito

nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida;

- b*) «Substâncias nutrientes ou nutrientes», as vitaminas e os minerais;
- c*) «Autoridade competente», a Agência para a Qualidade e Segurança Alimentar, organismo responsável pela avaliação dos riscos dos géneros alimentícios e que, nessa matéria, colabora com a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos.

Artigo 4.º

Vitaminas e minerais

1 — Sem prejuízo do disposto no n.º 4, apenas as vitaminas e os minerais constantes do anexo I ao presente diploma, sob as formas enunciadas no anexo II ao presente diploma, podem ser utilizados no fabrico de suplementos alimentares.

2 — Às substâncias enumeradas no anexo II aplicam-se os critérios de pureza previstos na legislação em vigor relativa à utilização dos mesmos no fabrico de géneros alimentícios para fins diversos dos abrangidos pelo presente diploma.

3 — Quanto às substâncias enunciadas no anexo II, para as quais não estejam especificados critérios de pureza na legislação vigente, até à adopção daqueles, aplicam-se os critérios de pureza geralmente aceites e recomendados por organismos internacionais.

4 — Até 31 de Dezembro de 2009, em derrogação do disposto no n.º 1, pode ser autorizado o uso de vitaminas e de minerais não enumerados no anexo I, ou sob formas não enunciadas no anexo II.

5 — A autorização a que se refere o número anterior deve ser solicitada à autoridade competente até 31 de Maio de 2005, mas apenas para as substâncias que, em 12 de Julho de 2002, sejam utilizadas em um ou mais suplementos alimentares comercializados.

6 — A autoridade competente solicita o parecer da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e só autoriza a comercialização dos produtos que contenham as vitaminas e os minerais referidos no n.º 4 desde que não haja um parecer desfavorável daquela.

Artigo 5.º

Quantidades de vitaminas e minerais

1 — As quantidades máximas de vitaminas e minerais presentes nos suplementos alimentares são fixadas em função da toma diária recomendada pelo fabricante, tendo em conta os seguintes elementos:

- a*) Limites superiores de segurança estabelecidos para as vitaminas e os minerais, após uma avaliação científica dos riscos, efectuada com base em dados científicos geralmente aceites, tendo em conta, quando for caso disso, os diversos graus de sensibilidade dos diferentes grupos de consumidores;

- b) Quantidade de vitaminas e minerais ingerida através de outras fontes alimentares;
- c) Doses de referência de vitaminas e minerais para a população.

2 — Para garantir que os suplementos alimentares contêm quantidades suficientes e significativas de vitaminas e minerais, as quantidades mínimas devem ser fixadas em função da toma diária recomendada pelo fabricante.

Artigo 6.º

Rotulagem

1 — A denominação de venda dos produtos abrangidos pelo presente diploma é a de «suplemento alimentar».

2 — Sem prejuízo do disposto na legislação vigente relativa à rotulagem dos géneros alimentícios, a rotulagem dos suplementos alimentares deve ainda conter as seguintes indicações:

- a) A designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza;
- b) A toma diária recomendada do produto;
- c) Uma advertência de que não deve ser excedida a toma diária indicada;
- d) A indicação de que os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado;
- e) Uma advertência de que os produtos devem ser guardados fora do alcance das crianças.

Artigo 7.º

Modo de apresentação da rotulagem

A rotulagem, apresentação e publicidade dos suplementos alimentares não pode incluir menções que:

- a) Atribuem aos mesmos propriedades profilácticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades;
- b) Declarem expressa ou implicitamente que um regime alimentar equilibrado e variado não constitui uma fonte suficiente de nutrientes em geral.

Artigo 8.º

Indicação dos nutrientes

1 — A quantidade de nutrientes ou substâncias com efeito nutricional ou fisiológico presentes no produto deve ser declarada no rótulo sob forma numérica, sendo as unidades a utilizar para as vitaminas e minerais as que se encontram especificadas no anexo I.

2 — As quantidades de nutrientes ou de outras substâncias declaradas referem-se à toma diária recomendada pelo fabricante e indicada no rótulo.

3 — Os valores declarados, a que se referem os números anteriores, são valores médios baseados na análise do produto realizada pelo fabricante.

4 — As informações relativas às vitaminas e aos minerais devem igualmente ser expressas em percentagem dos valores de referência mencionados, designadamente os constantes na legislação em vigor sobre rotulagem nutricional dos géneros alimentícios.

Artigo 9.º

Colocação no mercado

O fabricante ou o responsável pela colocação no mercado, antes de iniciar a comercialização de um produto, deve informar a autoridade competente dessa comercialização, enviando-lhe um modelo de rótulo utilizado para esse produto.

Artigo 10.º

Fiscalização

Compete à Direcção-Geral de Fiscalização e Controlo da Qualidade Alimentar e às direcções regionais de agricultura assegurar a fiscalização das normas constantes do presente diploma, sem prejuízo das competências atribuídas por lei a outras entidades.

Artigo 11.º

Contra-ordenações

1 — Constitui contra-ordenação punível com coima no montante mínimo de € 500 e nos montantes máximos de € 3740,98 ou € 44 891,81, consoante o agente em infracção seja pessoa singular ou colectiva:

- a) O fabrico ou a comercialização de suplementos alimentares que não cumpram o disposto nos artigos 4.º e 5.º;
- b) A comercialização de suplementos alimentares com desrespeito pelo disposto no n.º 1 do artigo 2.º e nos artigos 6.º, 7.º, 8.º e 9.º

2 — A tentativa e a negligência são puníveis.

3 — Às contra-ordenações previstas no presente diploma aplica-se subsidiariamente o disposto no Regime Geral das Contra-Ordenações e Coimas, aprovado pelo Decreto-Lei n.º 433/82, de 27 de Outubro.

Artigo 12.º

Sanções acessórias

1 — Consoante a gravidade da contra-ordenação e a culpa do agente, podem ser aplicadas, simultaneamente com a coima, as seguintes sanções acessórias:

- a) Perda de objectos pertencentes ao agente;
- b) Interdição do exercício de profissão ou actividade cujo exercício depende de título público ou de autorização ou homologação de autoridade pública;
- c) Privação do direito a subsídio ou benefício outorgado por entidades ou serviços públicos;
- d) Privação do direito de participar em feiras ou mercados;
- e) Privação do direito de participação em arrematações ou concursos públicos que tenham por objecto o fornecimento de bens e serviços públicos e a atribuição de licenças ou alvarás;
- f) Encerramento de estabelecimentos cujo funcionamento esteja sujeito a autorização ou licença de autoridade administrativa;
- g) Suspensão de autorizações, licenças e alvarás.

2 — As sanções referidas nas alíneas b) a g) do número anterior têm a duração máxima de dois anos, contados a partir da decisão condenatória definitiva.

Artigo 13.º

Levantamento dos autos, instrução e aplicação de sanções

1 — O levantamento dos autos de contra-ordenação compete à Direcção-Geral de Fiscalização e Controlo da Qualidade Alimentar e às direcções regionais de agricultura, sem prejuízo das competências atribuídas por lei a outras entidades.

2 — A instrução dos processos de contra-ordenação compete à Direcção-Geral de Fiscalização e Controlo da Qualidade Alimentar.

3 — A aplicação das coimas e sanções acessórias no âmbito do presente diploma compete ao director-geral de Fiscalização e Controlo da Qualidade Alimentar.

Artigo 14.º

Repartição do produto das coimas

A afectação do produto das coimas cobradas em aplicação do artigo 11.º faz-se da seguinte forma:

- a) 10 % para a entidade que levanta o auto;
- b) 20 % para a entidade que faz a instrução do processo;
- c) 10 % para a entidade que aplica a coima;
- d) 60 % para o Estado.

Artigo 15.º

Norma transitória

A comercialização dos produtos que não estejam conformes com as normas do presente diploma é autorizada até 1 de Agosto de 2005.

Artigo 16.º

Entrada em vigor

O presente diploma entra em vigor 30 dias após a sua publicação.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 2 de Maio de 2003. — *José Manuel Durão Barroso* — *Maria Manuela Dias Ferreira Leite* — *António Manuel de Mendonça Martins da Cruz* — *Maria Celeste Ferreira Lopes Cardona* — *José Luís Fazenda Arnaut Duarte* — *Carlos Manuel Tavares da Silva* — *Armando José Cordeiro Sevinete Pinto* — *Luís Filipe Pereira*.

Promulgado em 13 de Junho de 2003, na ilha das Flores, Açores.

Publique-se.

O Presidente da República, JORGE SAMPAIO.

Referendado em 18 de Junho de 2003.

O Primeiro-Ministro, *José Manuel Durão Barroso*.

ANEXO I

Vitaminas e minerais que podem ser utilizados no fabrico de suplementos alimentares**1 — Vitaminas**

Vitamina A (*Ig* RE).
Vitamina D (*Ig*).
Vitamina E (*mg a-TE*).
Vitamina K (*Ig*).

Vitamina B1 (*mg*).
Vitamina B2 (*mg*).
Niacina (*mg NE*).
Ácido pantoténico (*mg*).
Vitamina B6 (*mg*).
Ácido fólico (*Ig*).
Vitamina B12 (*Ig*).
Biotina (*Ig*).
Vitamina C (*mg*).

2 — Minerais

Cálcio (*mg*).
Magnésio (*mg*).
Ferro (*mg*).
Cobre (*Ig*).
Iodo (*Ig*).
Zinco (*mg*).
Manganês (*mg*).
Sódio (*mg*).
Potássio (*mg*).
Selénio (*Ig*).
Crómio (*Ig*).
Molibdénio (*Ig*).
Fluoreto (*mg*).
Cloreto (*mg*).
Fósforo (*mg*).

ANEXO II

Substâncias vitamínicas e minerais que podem ser utilizadas no fabrico de suplementos alimentares**A — Vitaminas****1 — Vitamina A**

- a) Retinol.
- b) Acetato de retinol.
- c) Palmitato de retinol.
- d) Beta-caroteno.

2 — Vitamina D

- a) Colecalciferol.
- b) Ergocalciferol.

3 — Vitamina E

- a) D-alfa-tocoferol.
- b) DL-alfa-tocoferol.
- c) Acetato de D-alfa-tocoferol.
- d) Acetato de DL-alfa-tocoferol.
- e) Succinato ácido de D-alfa-tocoferol.

4 — Vitamina K

- a) Filoquinona (fitomenadiona).

5 — Vitamina B1

- a) Cloridrato de tiamina.
- b) Mononitrato de tiamina.

6 — Vitamina B2

- a) Riboflavina.
- b) Riboflavina-5'-fosfato de sódio.

7 — Niacina

- a) Ácido nicotínico.
- b) Nicotinamida.

- 8 — Ácido pantoténico
- a) D-pantotenato decálcio.
b) D-pantotenato de sódio.
c) Dexpanotenoal.
- 9 — Vitamina B6
- a) Cloridrato de piridoxina.
b) Piridoxina-5'-fosfato.
- 10 — Ácido fólico
- a) Ácido pteroilmonoglutâmico.
- 11 — Vitamina B12
- a) Cianocobalamina.
b) Hidroxocobalamina.
- 12 — Biotina
- a) D-biotina.
- 13 — Vitamina C
- a) Ácido L-ascórbico.
b) L-ascorbato de sódio.
c) L-ascorbato de cálcio.
d) L-ascorbato de potássio.
e) 6-palmitato de L-ascorbilo.
- B — Minerais**
- Carbonato de cálcio.
Cloreto de cálcio.
Sais de cálcio do ácido cítrico
Gluconato de cálcio.
Glicerofosfato de cálcio.
Lactato de cálcio.
Sais de cálcio do ácido ortofosfórico.
Hidróxido de cálcio.
Óxido de cálcio.
Acetato de magnésio.
Carbonato de magnésio.
Cloreto de magnésio.
Sais de magnésio do ácido cítrico.
Gluconato de magnésio.
Glicerofosfato de magnésio.
Sais de magnésio do ácido ortofosfórico.
Lactato de magnésio.
Hidróxido de magnésio.
Óxido de magnésio.
Sulfato de magnésio.
Carbonato ferroso.
Citrato ferroso.
Citrato férrico de amónio.
Gluconato ferroso.
Fumarato ferroso.
Difosfato férrico de sódio.
Lactato ferroso.
Sulfato ferroso.
Difosfato férrico (pirofosfato férrico).
Sacarato férrico.
Ferro elementar (resultante da redução por carbono,
electrólise ou hidrogénio).
Carbonato cúprico.
Citrato cúprico.
Gluconato cúprico.
Sulfato cúprico.

- Complexo de cobre-lisina.
Iodeto de sódio.
Iodato de sódio.
Iodeto de potássio.
Iodato de potássio.
Acetato de zinco.
Cloreto de zinco.
Citrato de zinco.
Gluconato de zinco.
Lactato de zinco.
Sulfato de crómio (III).
Molibdato de amónio [molibdénio (VI)].
Molibdato de sódio [molibdénio (VI)].
Fluoreto de potássio.
Fluoreto de sódio.
Óxido de zinco.
Carbonato de zinco.
Sulfato de zinco.
Carbonato de manganês.
Cloreto de manganês.
Citrato de manganês.
Gluconato de manganês.
Glicerofosfato de manganês.
Sulfato de manganês.
Bicarbonato de sódio.
Carbonato de sódio.
Cloreto de sódio.
Citrato de sódio.
Gluconato de sódio.
Lactato de sódio.
Hidróxido de sódio.
Sais de sódio do ácido ortofosfórico.
Bicarbonato de potássio.
Carbonato de potássio.
Cloreto de potássio.
Citrato de potássio.
Gluconato de potássio.
Glicerofosfato de potássio.
Lactato de potássio.
Hidróxido de potássio.
Sais de potássio do ácido ortofosfórico.
Selenato de sódio.
Hidrogenosselenito de sódio.
Selenito de sódio.
Cloreto de crómio (III).

MINISTÉRIO DA SEGURANÇA SOCIAL E DO TRABALHO

Decreto-Lei n.º 137/2003

de 28 de Junho

Nos termos da Lei Orgânica do XV Governo Constitucional, o Ministério da Segurança Social e do Trabalho (MSST) integra todos os serviços e organismos anteriormente compreendidos no Ministério do Trabalho e da Solidariedade, com excepção do Instituto António Sérgio do Sector Cooperativo, o qual transitou para o âmbito da Presidência do Conselho de Ministros.

A Lei n.º 16-A/2002, de 31 de Maio, que alterou o diploma que aprovou o Orçamento do Estado para 2002, determinou a extinção, a fusão e a reestruturação de diversos serviços e organismos da Administração Pública, nomeadamente a extinção do Departamento

b) Declaração, sob compromisso de honra, de que reúne os requisitos de candidatura estabelecidos pela presente portaria;

c) Declaração, sob compromisso de honra, que assegura em relação a si próprio a independência exigida para o exercício da função;

d) Documento comprovativo das habilitações literárias;

e) Documento comprovativo da formação profissional requerida no *curriculum vitae*;

f) Caso o requerente exerça as suas funções agindo em nome de pessoa colectiva, documento, emitido pela referida pessoa colectiva, que explicita as funções exercidas e o vínculo existente à data da candidatura.

6.º

Procedimento para a obtenção da qualificação

1 — As candidaturas a verificador SGSPAG são apresentadas anualmente entre 2 de Janeiro e 28 de Fevereiro.

2 — A APA avalia as candidaturas, selecciona os candidatos admitidos a exame escrito e notifica-os da data e local de realização.

3 — O presidente da APA nomeia o júri, composto por um presidente, dois vogais e um suplente, a quem compete preparar a prova de exame e atribuir as classificações.

4 — Aos candidatos que obtenham classificação superior a 10 valores, na escala de 0 a 20, é conferida a qualificação de verificador SGSPAG.

5 — O certificado de qualificação de verificador SGSPAG é emitido pela APA.

7.º

Validação da qualificação de verificador SGSPAG

1 — A actividade de verificador SGSPAG, cuja qualificação foi obtida nos termos do artigo anterior, encontra-se sujeita:

a) À avaliação anual da sua actuação mediante o acompanhamento de acções de verificação pela APA;

b) À apresentação anual, até 30 de Setembro, do relatório da actividade do verificador;

c) À participação e obtenção de aprovação em acções de formação bianuais, a realizar pela APA.

2 — A periodicidade das acções de formação referidas na alínea anterior pode, por decisão do presidente da APA e sempre que tal se justifique, ser alterada, designadamente, em virtude da publicação de nova regulamentação ou por necessidade de clarificação de conceitos ou requisitos ou de harmonização de procedimentos decorrentes da aplicação da legislação vigente.

3 — O cumprimento do disposto no n.º 1 carece de declaração bianual de validação a emitir pela APA.

4 — A falta de demonstração da actividade do verificador no período de dois anos consecutivos determina a caducidade do certificado de qualificação de verificador.

8.º

Incompatibilidade

1 — O verificador SGSPAG não pode exercer a sua actividade em instalações detidas por operadores com os

quais tenha mantido relação laboral ou de prestação de serviços em áreas abrangidas pelo regime de prevenção de acidentes graves que envolvam substâncias perigosas e de limitação das suas consequências para o homem e o ambiente, nos três anos que antecedem a actividade de verificação.

2 — O verificador SGSPAG que aja em nome de pessoa colectiva não pode exercer a sua actividade em instalações para as quais esta pessoa colectiva tenha prestado serviços na área da definição e implementação de sistema de gestão de segurança para a prevenção de acidentes graves nos três anos que antecedem a actividade de verificação.

9.º

Anulação do certificado de verificador SGSPAG

O presidente da APA pode anular o certificado de verificador SGSPAG quando ocorra:

a) A prestação de falsas declarações no âmbito dos procedimentos de candidatura à qualificação e validação da qualificação de verificador SGSPAG;

b) A prestação de falsas declarações nos relatórios que está obrigado a elaborar no exercício da actividade de verificador SGSPAG;

c) A condenação por sentença transitada em julgado por qualquer delito que afecte a honorabilidade profissional ou punição disciplinar por falta grave em matéria profissional, se entretanto não tiver ocorrido a reabilitação;

d) O exercício da actividade de verificador SGSPAG em violação ao disposto no n.º 8.º da presente portaria.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, DO DESENVOLVIMENTO RURAL E DAS PESCAS

Decreto-Lei n.º 296/2007

de 22 de Agosto

O Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho, transpôs para o ordenamento jurídico interno a Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares comercializados como géneros alimentícios e apresentados como tais.

O anexo II do referido decreto-lei contém a lista das substâncias vitamínicas e minerais que podem ser utilizadas no fabrico de suplementos alimentares.

A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (AESA) emitiu recentemente e tornou públicas avaliações científicas favoráveis para algumas vitaminas e alguns minerais, que podem ser utilizados no fabrico de suplementos alimentares.

Neste sentido, a Directiva n.º 2006/37/CE, da Comissão, de 30 de Março, veio alterar o anexo II da Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, no que diz respeito à inclusão de determinadas substâncias.

O Gabinete de Planeamento e Políticas (GPP) é o organismo do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas responsável pelas medidas de política relativas à qualidade e segurança alimentar, nomeadamente pela regulamentação e controlo dos suplementos alimentares.

O fabricante ou o responsável pela colocação no mercado dos suplementos alimentares, antes de iniciar a sua comercialização, deve informar o GPP.

Cumpra, pois, proceder à transposição da Directiva n.º 2006/37/CE, da Comissão, de 30 de Março, para a ordem jurídica interna, o que determina a primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho, e designar o GPP como a autoridade competente para autorizar a introdução de novas substâncias e a colocação no mercado de suplementos alimentares.

Assim:

Nos termos da alínea a) do n.º 1 do artigo 198.º da Constituição, o Governo decreta o seguinte:

Artigo 1.º

Objecto

O presente decreto-lei transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2006/37/CE, da Comissão, de 30 de Março, que altera o anexo II da Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, no que diz respeito à inclusão de determinadas substâncias, modificando pela primeira vez o Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho.

Artigo 2.º

Alteração ao Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho

1 — O artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho, passa a ter a seguinte redacção:

«Artigo 3.º

[...]

a)

b)

c) ‘Autoridade competente’ o Gabinete de Planeamento e Políticas, organismo responsável pelas medidas de política relativas à qualidade e segurança alimentar.»

2 — O anexo II do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho, passa a ter a seguinte redacção:

«ANEXO II

[...]

A — [...]

1 — [...]

2 — [...]

3 — [...]

4 — [...]

5 — [...]

6 — [...]

7 — [...]

8 — [...]

9 — [...]

10 — Folato

a)

b) L — metilfolato de cálcio.

11 — [...]

12 — [...]

13 — [...]

B — [...]

Bisglicinato ferroso.

Carbonato cúprico.

Artigo 3.º

Entrada em vigor

O presente decreto-lei entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 28 de Junho de 2007. — José Sócrates Carvalho Pinto de Sousa — Fernando Teixeira dos Santos — Luís Filipe Marques Amado — Francisco Carlos da Graça Nunes Correia — António José de Castro Guerra — Luís Medeiros Vieira — António Fernando Correia de Campos.

Promulgado em 24 de Julho de 2007.

Publique-se.

O Presidente da República, ANÍBAL CAVACO SILVA.

Referendado em 26 de Julho de 2007.

O Primeiro-Ministro, José Sócrates Carvalho Pinto de Sousa.

Anexo III-Farmácias e locais de venda de MNSRM que dispensam medicamentos ao domicílio ou através da Internet

Farmácias					
NOME	DISTRITO	CONCELHO	MORADA	CÓDIGO POSTAL	URL
TERMAL	Aveiro	Anadia	RUA DOS PLATANOS,EDIF PARQUE, BLOCO 3, LOJA N	3780-541 Anadia	http://www.farmaciatermal.pt
TRIUNFO	Aveiro	Anadia	RUA CENTRAL	3780-611 Anadia	http://www.farmaciatriunfo.com
FERREIRA DO VALE	Aveiro	Mealhada	LG. 5 DE OUTUBRO	3050-082 Mealhada	http://farmaciaferreiradovale.blogspot.com/
NOVA	Aveiro	Mealhada	R. DR. FRANCISCO ANTONIO DINIS, 30	3050-239 Mealhada	http://www.farmacianovabalau.com
CENTRAL	Aveiro	Ovar	PRAÇA PRACA REPUBLICA ,47	3880-141 Ovar	http://www.farmacentral.pt
MANUEL JOAQUIM RODRIGUES	Aveiro	Ovar	RUA FERREIRA DE CASTRO 26 B	3880-218 Ovar	http://www.farmaciarodriguesovar.pt
MARTINS OLIVEIRA	Aveiro	Santa Maria da Feira	LARGO DO CRUZEIRO, 71	4500-702 Santa Maria da Feira	http://www.farmaciamartinsoliveira.com/
TEIXEIRA DA SILVA	Aveiro	Vale de Cambra	R. ENG. DUARTE PACHECO, 45	3730-254 Vale de Cambra	http://farmaciaemsuacasa.com
ALENTEJANA	Beja	Castro Verde	RUA DA SEARA NOVA, 3-A	7780-163 Castro Verde	http://farmaciaalentejana.com
A MINHA FARMACIA	Braga	Barcelos	AV. COMBATENTES DA GRANDE GUERRA, 210	4750-279 Barcelos	http://www.aminhafarmacia.pt
MACIEIRA	Braga	Barcelos	AV. CENTRAL	4755-266 Barcelos	http://www.farmaciademacieira.com
MARQUES	Braga	Braga	RUA DE SAO MARCOS, 44	4700-328 Braga	http://farmaciamarquesbraga.pt
COSTA MACEDO	Braga	Vila Verde	AV DA REPUBLICA N.º 8	4730-240 Vila Verde	http://www.farmcostamacedo.com
FATIMA MARQUES	Braga	Vila Verde	RUA RUA DOS BOMBEIROS, Nº 50 E 52	4730-752 Vila Verde	http://www.farmaciafatimamarques.pt
MODERNA	Castelo Branco	Covilhã	PRACA DA LIBERDADE, 20	6200-753 Covilhã	http://www.farmaciamoderna-online.com
SAÚDE LDA.	Coimbra	Figueira da Foz	CENTRO COMERCIAL ATLÁNTICO, ROTUNDA DO LIMONETE, LOJA 7	3080-331 Figueira da Foz	http://www.farmaciasaude.pt
SERRANO	Coimbra	Lousã	LOTEAMENTO DA FLOR DA ROSA, LOTE 2	3200-085 Lousã	http://www.farmaciaserrano.com
SANTIAGO MAIOR	Évora	Alandroal	RUA RUA PRINCIPAL, N.º 2	7200-012 Alandroal	http://www.farmaciasantiagomaior.com
PLANÍCIE	Évora	Évora	RUA JOSÉ ISIDRO TANGANHO, N.º 26	7005-687 Évora	http://www.farmaciaplanicie.com
ALGARVE	Faro	Loulé	RUA JOSE JOAQUIM SOARES	8125-209 Loulé	http://www.farmacialgarve.net
ARADE	Faro	Portimão	LG GIL EANES, EDF. GIL EANES, LOTE B - R/C D	8500-535 Portimão	http://www.farmaciarade.pt
DA SE	Guarda	Guarda	RUA BATALHA REIS, BLOCO A - R/C	6300-668 Guarda	http://www.farmacia-se.com
MELO	Guarda	Seia	AV. VISCONDE VALONGO	6270-486 Seia	http://www.farmaciamelo.com
CAMPOS	Lisboa	Amadora	R ELIAS GARCIA 187	2700-317 Amadora	http://www.farmaciacampos.net
DOLCE VITA	Lisboa	Amadora	AV. JOSÉ GARCÉS, CC DOLCE VITA TEJO, LJ46	2650-999 Amadora	http://farmaciadolcevida.pt
ALCOITAO	Lisboa	Cascais	ESTRADA NACIONAL 9, CASCAIS SHOPPING, PISO 0, LOJA 0.089	2765-543 Cascais	http://www.farmaciaalcoitao.pt
CRUZ NUNES	Lisboa	Lisboa	PR DUQUE SALDANHA 14 15	1050-094 Lisboa	http://www.farmaciacruznunes.com
DA LAPA	Lisboa	Lisboa	RUA RUA DA LAPA 52 - 54	1200-702 Lisboa	http://www.farma24.pt
DO CALVARIO	Lisboa	Lisboa	RUA JOSE DIAS COELHO, N.º 2 - 10	1300-328 Lisboa	http://www.farmaciacalvario.com
DOS LUSÍADAS	Lisboa	Lisboa	URB.ALTO MOINHOS,LOT ALTO MOINHOS RUA C,LJ 1A	1500-467 Lisboa	http://www.farmaciadoslusiadas.pt
INTERNACIONAL	Lisboa	Lisboa	RUA RUA DO OURO, 228-230	1100-065 Lisboa	http://www.farmaciaiinternacional.pt
LINAIDA	Lisboa	Lisboa	R FERREIRA BORGES 42-48	1350-133 Lisboa	http://www.farmacialinaida.com
SARAIVA	Lisboa	Loures	R REPUBLICA 86-A	2670-470 Loures	http://www.farmacia-saraiva.pt
NIFO	Lisboa	Oeiras	AV COMBATENTES GRANDE GUERRA 64	1495-034 Oeiras	http://www.farmacianifo.com
SACOR	Lisboa	Oeiras	RUA QUINTA DAS PALMEIRAS 74 A	2780-145 Oeiras	http://www.farmaciasacoor.com
SACOR DO FORUM DE OEIRAS	Lisboa	Oeiras	R DR. JOSÉ DA CUNHA,N.º 28-A, FORUM OEIRAS	2780-200 Oeiras	http://www.farmaciasacoorforum.com
BAIAO SANTOS	Lisboa	Sintra	AV CAP ANT. GOMES ROCHA BL 21 lj 3 4	2745-245 Sintra	http://www.farmaciabaiosantos.com/
QUIMIA	Lisboa	Sintra	EST MEM MARTINS 285	2725-392 Sintra	http://www.farmacიაquimia.com
SIMOES	Lisboa	Sintra	AV HELIODORO SALGADO, Nº 62	2710-573 Sintra	http://www.farmaciasimoes.pt
CALQUINHA	Lisboa	Torres Vedras	RUA DR. GOMES LEAL, N.º 1-A/B/C	2560-331 Torres Vedras	http://www.farmaciacalquinha.com
JANUARIO	Lisboa	Torres Vedras	AV PADRE MANUEL ANTUNES 26	2565-842 Torres Vedras	http://www.farmacianuario.com
TURCIFALENSE	Lisboa	Torres Vedras	RUA ROGERIO FIGUEIROA REGO 158 R/C	2565-841 Torres Vedras	http://www.farmaciaturcifalense.com
FANZERES	Porto	Gondomar	R. DR. SEVERIANO, N 280	4510-554 Gondomar	http://www.facebook.com/farmaciafanzeres
E. FALCAO	Porto	Matosinhos	RUA DO MOINHO DE VENTO, 231-233	4450-740 Matosinhos	http://www.farmaciefalcao.pt
ALIANCA	Porto	Porto	RUA DA CONCEICAO, N.º 2	4050-213 Porto	http://www.farmacia-alianca.com
ALIRIO DE BARROS, SUCRS.	Porto	Porto	RUA COSTA CABRAL, N.º 240	4200-208 Porto	http://www.aliriodebarros.com
AVENIDA	Porto	Porto	RUA 1.º DE JANEIRO, 20	4300-365 Porto	http://www.farmacia-avenida.com
CENTRAL DO PORTO	Porto	Porto	RUA DA VENEZUELA, N 117	4000-999 Porto	http://www.farmaciacentraldoporto.com/
DO LAGO	Porto	Porto	RUA ARQUITECTO CASSIANO BARBOSA	4100-202 Porto	http://farmaciadolago.com/index.php
FONTE DA MOURA	Porto	Porto	AV DA BOAVISTA, N 2895	4150-724 Porto	http://www.fontedamoura.pt
NACIONAL	Porto	Porto	RUA DA SENHORA DA LUZ, 156	4150-693 Porto	http://www.farmacianacional.pt
QUEIJA FERREIRA	Porto	Porto	AV FERNAO DE MAGALHAES, N.º 1588	4350-157 Porto	http://www.farmaciaequeijafferreira.pt
S. ROQUE DA LAMEIRA	Porto	Porto	RUA S. ROQUE DA LAMEIRA, N.º 1082	4350-302 Porto	http://www.farmaciasaoroquedalameira.com
SA DA BANDEIRA	Porto	Porto	RUA SA DA BANDEIRA, N.º 236 - R/C	4000-428 Porto	http://www.sadabandeira.com
SALUTAR	Porto	Santo Tirso	R JOSE LUIS DE ANDRADE, N.º 16-B	9999-999 Santo Tirso	http://www.farmaciasalutar.com

DE GRIJO	Porto	Vila Nova de Gaia	RUA QUINTA DA FABRICA, N 211	4415-516 Vila Nova de Gaia	http://farmaciadegrijo.com
DIAS	Porto	Vila Nova de Gaia	Pr. ESCULTOR HENRIQUE MOREIRA, 10	4430-825 Vila Nova de Gaia	http://www.farmaciadias.pt
RODRIGUES ROCHA	Porto	Vila Nova de Gaia	R TENENTE VALADIM, 921	4400-326 Vila Nova de Gaia	http://www.farmaciarodriguesrocha.com/online
CARLOS PEREIRA LUCAS	Santarém	Entroncamento	R R ALMIRANTE REIS 32	2330-099 Entroncamento	http://www.farmaciacarloslucas.com
SANTO ANDRE	Setúbal	Barreiro	R. DA QUINTA DOS ARCOS, N.º 6-A	2830-166 Barreiro	http://www.farmaciasantoandre.com
PINHAL DE FRADES	Setúbal	Seixal	RUA DR. RAUL MACHADO N.º 52	2840-618 Seixal	http://www.farmaciapinhalfrales.com
CODECO, SUCR.	Viana do Castelo	Monção	LARGO DO LORETO	4950-452 Monção	http://www.farmaciacodeco.pt
DAS NEVES	Viana do Castelo	Viana do Castelo	LUGAR DAS NEVES	4900-445 Viana do Castelo	http://www.farmaciadasneves.pt
PAULA FILES	Vila Real	Chaves	AV DE SANTO AMARO, N 26	5400-055 Chaves	http://farmaciapfiles.com
CHAVES FERREIRA	Vila Real	Vila Real	RUA SANTA SOFIA, N.º 5-7	5000-680 Vila Real	http://www.chavesferreira.pt
LÚCIO	Viseu	Armamar	RUA RUA DO OUTEIRO, N.º 6	5110-139 Armamar	http://www.farmacialucio.com/
FERNANDES	Viseu	Lamego	CRUZAMENTO EN 226/RUA SÁ CARNEIRO	5100-344 Lamego	http://www.farmaciadebritiande.com
CONFIANÇA	Viseu	Viseu	RUA FORMOSA, 10	3500-134 Viseu	http://www.facebook.com/farmaciaconfiancaviseu
MARQUES	Viseu	Viseu	AV. ALBERTO SAMPAIO, 22	3510-027 Viseu	http://www.farmaciamarques.com.pt
Local de Venda de MNSRM					
Enetural - Comércio de Produtos	Lisboa	cascais	Rua dos bem Lembrados, 141	2645-471 Cascais	http://www.enetural.com/pt/