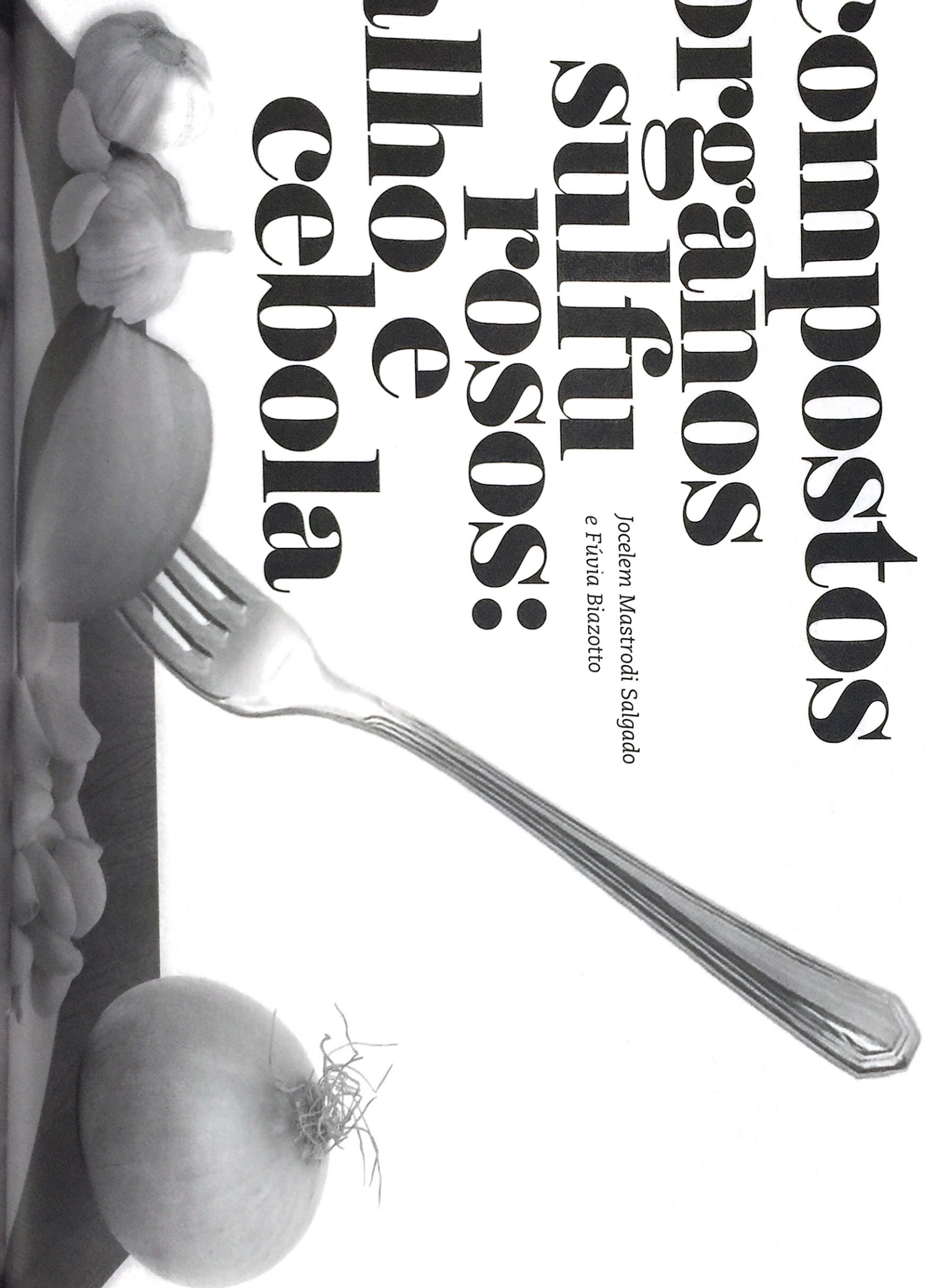


compostos orgânicos sulfu- reos: alho e cebolão

Jocelyn Mastrodi Salgado
e Fúvia Biazotto



Existem diversas evidências provenientes de investigações científicas que indicam as ações fisiológicas e medicinais derivadas do consumo de compostos organossulfurosos. Esses compostos são moléculas orgânicas que contêm em sua estrutura química um ou mais átomos de enxofre. Encontram-se amplamente distribuídos nos vegetais, porém, ocorrem predominantemente no gênero *Allium*, conferindo sabor e odor característicos.

O cultivo de cebola (*Allium cepa*) e alho (*Allium sativum*) caminha junto com a história da humanidade. Existem referências sobre ambos em livros como a Bíblia e o Alcorão, o que de certo modo reflete a importância que nossos antepassados atribuíam a esses alimentos, tanto sob o aspecto culinário – *flavor* conferido às diversas preparações – quanto sob aspectos nutricionais e curativos (Boxe 6.1).

Boxe 6.1 Você sabia?

Durante os primeiros jogos olímpicos na Grécia, os atletas ingeriam alho para melhorar seus desempenhos esportivos. Na Índia, o alho vem sendo usado há séculos como loção antisséptica no cuidado de ferimentos e ulcerações. Na China, chá de cebola e alho é recomendado para dores de cabeça, febre, cólera e disenteria. E, durante a Segunda Guerra Mundial, o alho foi utilizado como antisséptico na prevenção de gangrena. Atualmente, esses vegetais bulbosos ainda são muito utilizados na medicina popular em todo o mundo na cura de diversas doenças.

Botanicamente, a cebola e o alho são membros do gênero *Allium*, uma vez que ambos compartilham da presença de bulbos e de odores característicos. Inclusive, o termo *Allium* (de origem grega) é um alerta sobre o odor e o sabor pungentes típicos desses vegetais. Os odores fortes advêm da presença de compostos sulfurosos em seu óleo essencial.

Em virtude do clima frio, os vegetais do gênero *Allium* são amplamente cultivados em países de clima temperado, com exceção de algumas espécies que se desenvolvem no Chile (*Allium juncifolium*), no Brasil (*Allium sellovianum*) e na África tropical (*Allium spathaceum*). Em geral, são plantas bulbosas anuais e bianuais, com cerca de 1,0 m a 1,5 m de altura. O tamanho do bulbo é variável entre as espécies, podendo até ser formado por bulbilhos (dentes), como é o caso do alho. Além do bulbo e do odor, as espécies de alho podem ser reco-

nhecidas por suas belas flores. Juntamente com as flores, pode-se encontrar ao final de cada talo umbrelas carentes de folhas (Block, 2010).

O *Allium* é um dos gêneros de plantas com o maior número de espécies existentes, contendo cerca de 600 a 750 espécies. Entre elas, as mais conhecidas no Brasil são o *A. sativum* (alho), o *A. cepa* (cebola), o *A. schoenoprasum* (cebolinha) e o *A. ampeloprasum* (alho-poró). A origem desses vegetais ainda é especulada; evidências sugerem que o alho e a cebola tenham sido primeiramente domesticados na Ásia central e, provavelmente, levados para a Europa durante as expedições de Marco Polo ou de comerciantes de especiarias.

São considerados plantas ornamentais, principalmente em Londres e outros locais na Europa. A Holanda lidera o comércio dessas plantas ornamentais, muitas delas exóticas. Apesar de serem tradicionalmente conhecidas por seu papel curativo, a maioria das espécies, sobretudo as mais exóticas, foram ainda pouco estudadas segundo seus princípios ativos. No entanto, essa perspectiva vem se alterando principalmente em decorrência dos resultados positivos obtidos com o emprego de fitoquímicos, em especial os compostos sulfurosos, presentes nesse gênero. Embora o mercado venha se aquecendo por causa do comércio dessas plantas para o desenvolvimento de fármacos ou ornamentos, hoje, assim como antigamente, a principal via de consumo no mundo ainda é a alimentação, seja como parte integrante, seja como flavorizante.

6.1 Componentes nutricionais e bioativos

As formas de cultivo e consumo são determinantes para que haja disponibilidade de fitoquímicos em concentrações suficientes para uma ação terapêutica. A composição nutricional e de compostos bioativos presentes na cebola e no alho, portanto, é variável e depende do cultivar analisado, do estágio de maturação, das condições ambientais e agronômicas empregadas, do tipo de processamento utilizado, da manipulação dos vegetais e do período de estocagem. Quanto mais fria a temperatura da região de plantio, maior a concentração de fitoquímicos, pois esta depende do quanto a planta responde às agressões ambientais (Marchiori, 2003).

As maiores concentrações de compostos bioativos encontram-se nos bulbos. Contudo, no caso dos sulfurados, uma parte significativa dos compostos são somente sintetizados e liberados após a ruptura do tecido, isto é, quando o alho e a cebola são amassados, partidos, cortados ou mastigados.

De forma geral, são encontrados compostos como lectinas, prostaglandinas, frutanos, pectina, adenosina, vitaminas B1, B2, B3, B6, B7, C e E,

biotina, ácido nicotínico, ácidos graxos, glicolipídeos e glicoproteínas, fosfolipídeos, aminoácidos essenciais, compostos fenólicos e, principalmente, compostos sulfurosos característicos dessa família (Fig. 6.1) (Corzo-Martínez; Corzo; Villamiel, 2007).

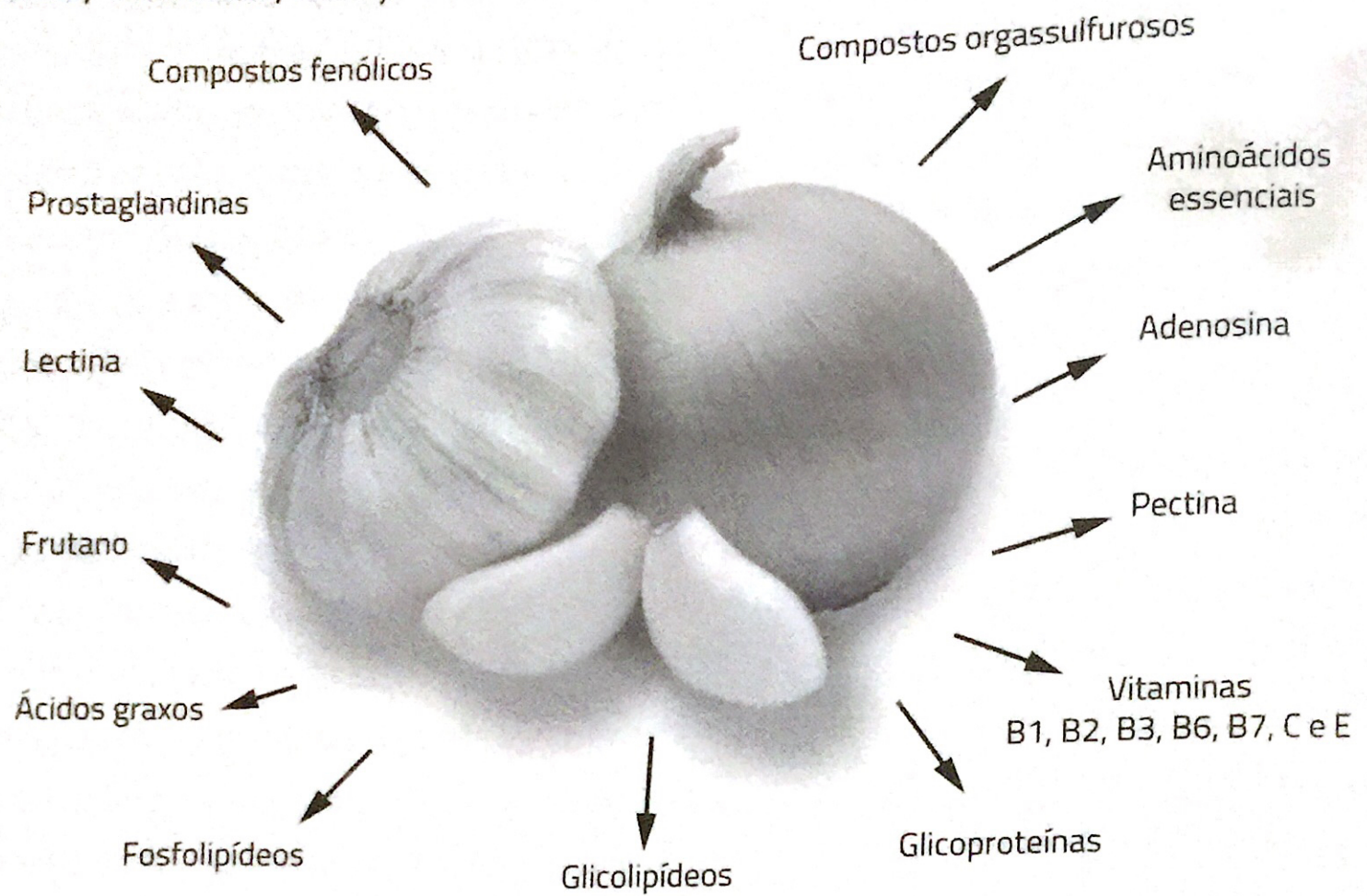


Fig. 6.1 O gênero *Allium* e sua composição nutricional

Apesar de tanto o alho quanto a cebola serem fontes de compostos sulfurosos, sabe-se que o alho contém uma concentração três vezes maior dessas substâncias (Rana et al., 2011; Fenwick; Hanley, 1985).

6.2 Biossíntese dos compostos organossulfurosos

Evidências provenientes de diversas investigações científicas indicam que as ações biológicas e medicinais derivadas do consumo de *Allium* resultam, em sua maioria, da presença de compostos organossulfurosos no gênero.

O bulbo intacto tem como substâncias principais os sulfóxidos de cisteína, especialmente a aliina, a metiina, a isoaliina e as gamaglutamilcisteínas. No alho, essas substâncias são reservas de cisteínas e estão associadas à proteção do vegetal contra microrganismos agressores. Durante a vida do vegetal, esses compostos são gradualmente biotransformados e depois oxidados para a formação dos sulfóxidos de cisteína pelo aumento dos níveis enzimáticos de gamaglutamiltranspeptidase. O mais importante composto organossulfuroso inicial encontrado no bulbo intacto de alho é a aliina (sulfóxido S-alil-cisteína). São encontrados também gamaglutamil-S-alil-cisteína (GSAC), sulfóxido S-metil-cisteína (metiina), sulfóxido S-trans-1-propenil-

-cisteína, S-2-carboxipropilglutathione e S-alil-cisteína (SAC), ainda que em pequenas quantidades (Iciek; Kwiecien; Wlodek, 2009).

6.2.1 Formação dos compostos organossulfurosos no alho

No bulbo de alho intacto, as gamaglutamilcisteínas (gamaglutamil-S-trans-1-propenil-cisteína, gamaglutamil-S-alil-cisteína e gamaglutamil-S-metil-cisteína), por meio de reações de hidrólise e oxidação, dão origem aos sulfóxidos de cisteína, como a metiina e a aliina (Fig. 6.2). Em temperatura ambiente, a metiina e a aliina acumulam-se naturalmente até que haja a liberação da alinase.

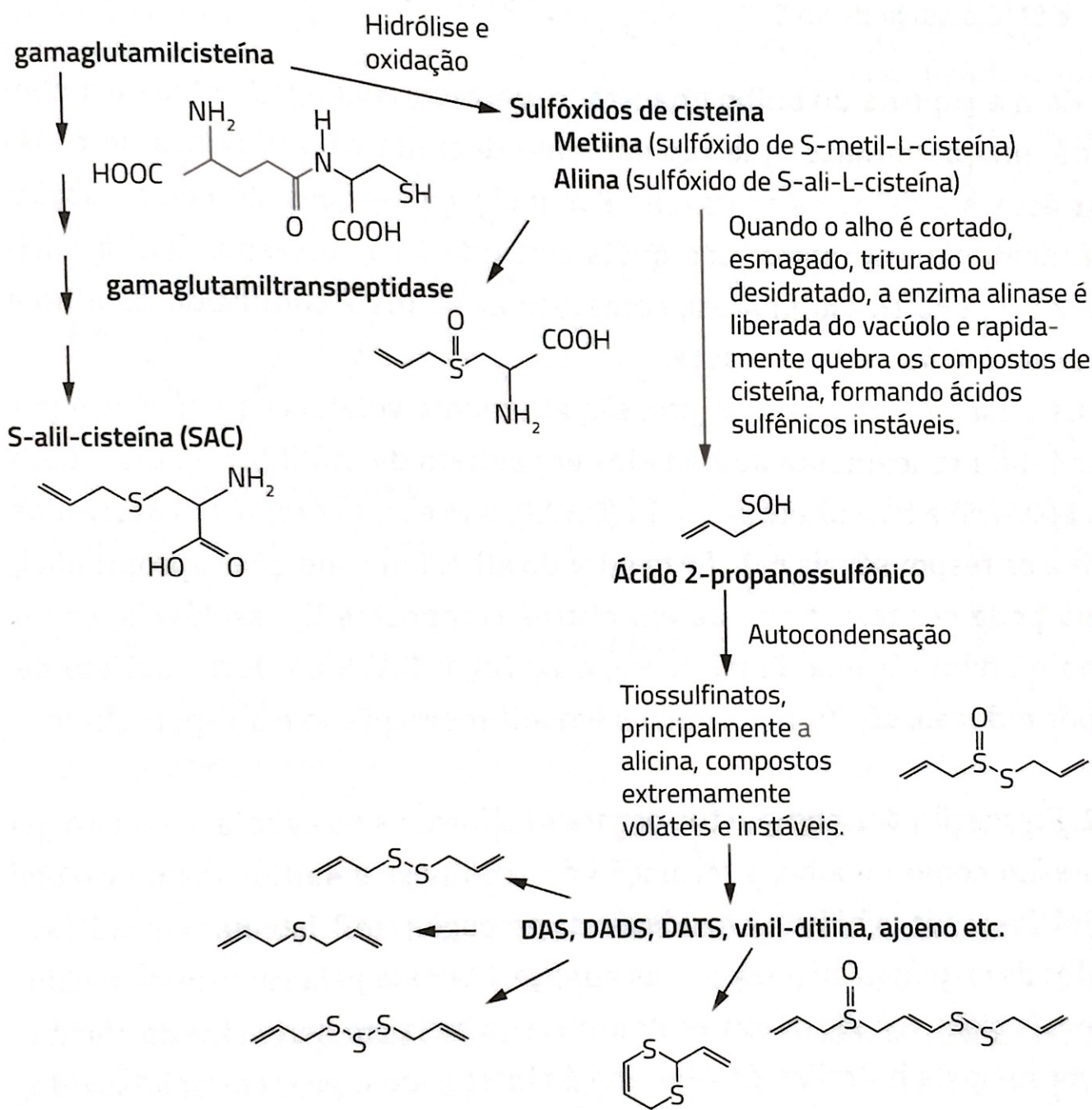
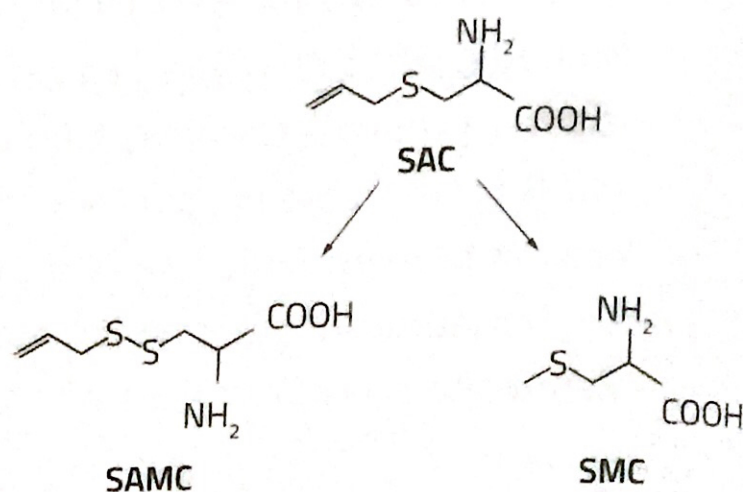


Fig. 6.2 Formação dos principais compostos organossulfurosos presentes no alho
Fonte: Corzo-Martínez, Corzo e Villamiel (2007).

Ainda no bulbo intacto, as gamaglutamilcisteínas são convertidas em sulfóxidos de cisteína, podendo também ser convertidas em S-alil-cisteína (SAC) e S-1-propenil-cisteína por meio da ação enzimática da gamaglutamiltranspeptidase. A SAC é um dos biomarcadores do consumo de alho, e seus

níveis são quantificados a partir de amostras de urina (Singh; Singh, 2008). Posteriormente, esse composto será convertido em S-alil-mercaptano-cisteína (SAMC) e S-metil-cisteína (SMC) (Fig. 6.3).

Fig. 6.3 Esquema químico da formação de SAMC e SMC a partir de SAC



Com a ruptura do bulbo (macerado, cortado, mastigado etc.) há a liberação da enzima alinase, que rapidamente degrada os sulfóxidos de cisteína em ácidos sulfênicos instáveis. Por meio de reações de condensação, são formados tiossulfinaos, dos quais cerca de 70% correspondem à alicina (alil-2-propeno tiossulfinaos), composto ativo mais conhecido do alho e responsável por seu sabor picante.

Os tiossulfinaos, no entanto, são altamente voláteis e instáveis, e por isso são instantaneamente degradados em sulfeto de dialil (DAS), dissulfeto de dialil (DADS) e trissulfeto de dialil (DATS). São esses compostos derivados da alicina os responsáveis pelo forte odor do alho. Em condições apropriadas, a alicina pode ser transformada em outros compostos lipossolúveis, como o ajoeno e a vinil-ditiina. Finalmente, o DADS, o DATS e o tetrassulfeto de dialil, por redução, são transformados em alil-mercaptano e alil-persulfeto.

6.2.2 Formação dos compostos organossulfurosos na cebola

Assim como no alho, a formação dos compostos sulfurosos na cebola inicia-se com a hidrólise/oxidação da gamaglutamilcisteínas em sulfóxidos de cisteína. Em presença da alinase, liberada pela ruptura do tecido, esses bioativos são decompostos em sequência em derivados da alicina. Por meio da hidrólise da isoaliina é sintetizado o propanetial-S-óxido, mais conhecido como fator lacrimal. Esse composto poderá dar origem aos tiossulfinaos por dimerização ou via hidrólise de propionaldeídos, ácido sulfúrico e sulfeto de hidrogênio (ácido sulfídrico) (Fig. 6.4).

6.3 Estrutura química e características

Os compostos organossulfurosos são divididos em compostos lipossolúveis e hidrossolúveis, cada qual com sua ação específica em deter-

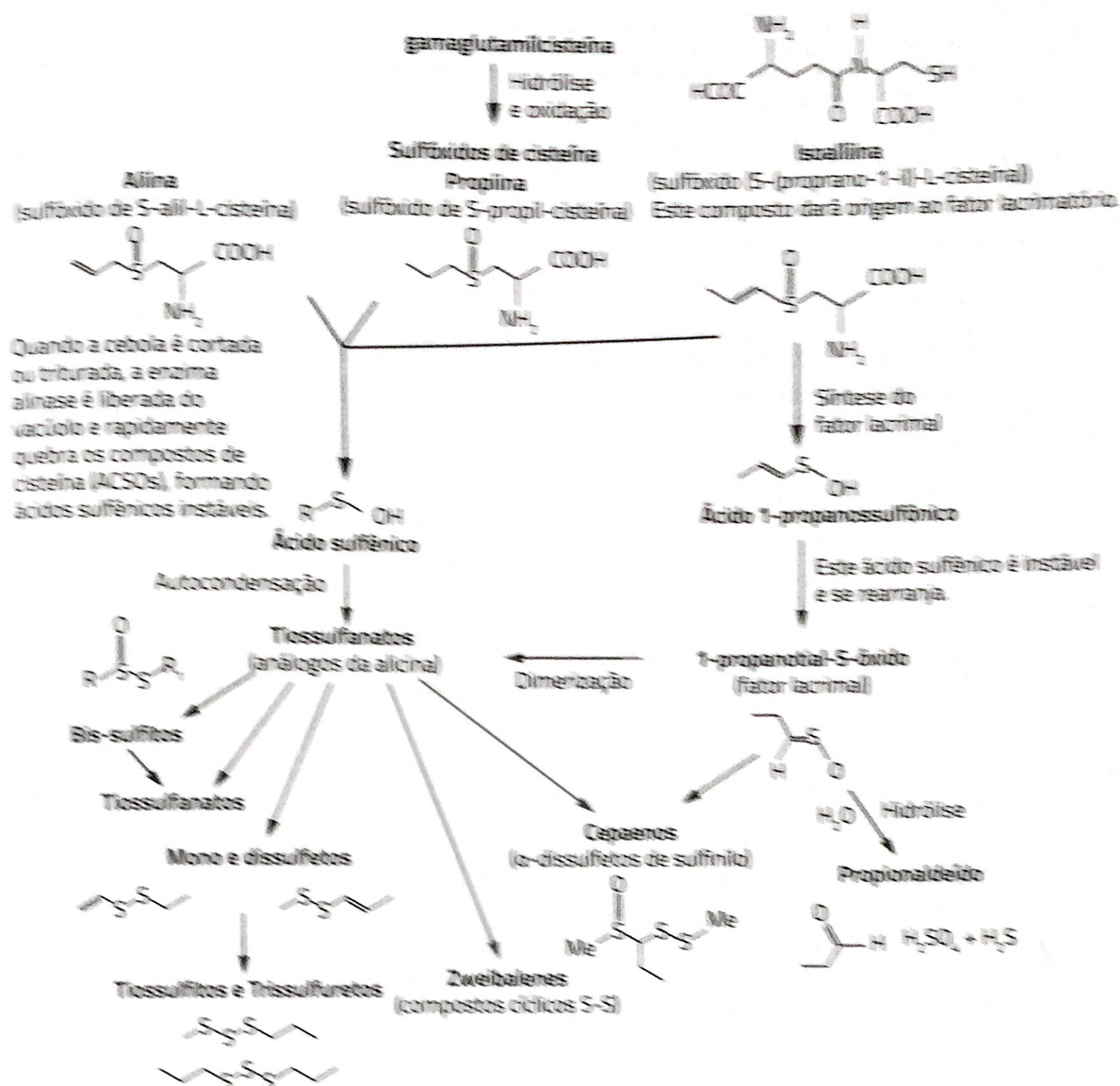


Fig. 6.4 Formação dos principais compostos organossulfurosos presentes na cebola
Fonte: Corzo-Martínez, Corzo e Villamiel (2007).

minados tecidos-alvo. O Quadro 6.1 mostra os componentes organossulfurosos hidrossolúveis e lipossolúveis presentes no alho. Todos os compostos apresentados são responsáveis pelo odor, sabor e pungência característicos do alho. Na Fig. 6.5 são demonstradas as fórmulas químicas dos principais derivados da alicina.

6.4 Metabolismo do alho

Pouco se sabe a respeito do metabolismo do alho e de seus compostos sulfurosos no organismo humano. Contudo, sabe-se que o processo de ruptura dos tecidos é fundamental para a formação dos fitoquímicos associados aos benefícios à saúde.

6.5 Problemas relacionados ao consumo de alho e cebola

Apesar dos benefícios advindos do consumo desses vegetais, há um grande complicador relacionado a eles: o sabor intenso característico que dificulta seu consumo. No caso do alho, o odor é exalado inclusive pelo suor em até 72 horas após o consumo. A seguir, são relatadas as razões pelas quais esses alimentos são pungentes e conferem halitose; também se explica por que as cebolas provocam lágrimas.

6.5.1 Pungência do alho e da cebola

Cortar o alho e colocá-lo cru na boca ou sobre os lábios causa uma queimadura dolorosa, similar àquela provocada por cebola fatiada, pimenta, gengibre, mostarda, wasabi e canela. Cortar alho e cebola pode também causar irritações e inflamações na pele e na mucosa (Boxes 6.2 e 6.3).

Boxe 6.2 Por que as cebolas nos fazem chorar?

É sugerido que o fator lacrimal ativa as terminações nervosas das *fibras de dor* (nociceptores) presentes na camada superior da córnea. Quando ativadas, as fibras enviam sinais para o cérebro, o que resulta na sensação de dor e na liberação de lágrimas em resposta aos sinais emitidos à glândula lacrimal.

Existem diversos conselhos oferecidos por donas de casa referentes a como evitar o "choro" ao cortar cebolas, tais como acender um fósforo ou uma lâmpada (que "queimam" o fator lacrimal), segurar um fósforo apagado entre os dentes (ideia sem fundamento; sugere-se, nesse caso, que o enxofre presente no fósforo atrai o fator lacrimal), colocar uma colher de madeira ou um pedaço de pão entre os dentes, ou respirar pela boca. O uso de lentes de contato também é aclamado por supostamente diminuir a lacrimação. Entretanto, até mesmo respirar os vapores da cebola pode desencadear o "choro", já que o nariz está fisiologicamente ligado aos olhos. Opções mais razoáveis incluem refrigerar a cebola (o que reduz a síntese do fator lacrimatório), colocá-la em água fervente por 5 a 10 segundos (tempo suficiente para provocar perda ou inativação da atividade sintética do composto), ou fatiá-la a cebola embaixo da água ou próximo a uma nuvem de vapor, com o intuito de solubilizar os voláteis lacrimatórios, ou embaixo de um exaustor ou ventilador, para dispersar ou aspirar o fator lacrimal.

ativação desses receptores. Contudo, não está bem estabelecido como essa ação pode contribuir para a atividade hipotensiva do alho. Esses receptores estão presentes no homem e até nos nematoides, o que sugere que essas substâncias estão associadas à defesa contra o herbivorismo; daí a ação repelente observada.

6.6 Efeito do processamento

Os benefícios do alho e da cebola dependem dos compostos bioativos neles presentes. Sabe-se que a quantidade dessas substâncias é variável durante o desenvolvimento do vegetal e o período de estocagem, assim como depende do cultivar analisado, do local de plantio e das técnicas agronômicas e industriais utilizadas. Outro fator que influencia tanto alhos quanto cebolas é a atividade da alinase. Como visto, é somente por meio da ação dessa enzima que se formam os derivados da alicina, sendo estes os fitoquímicos de maior importância biológica à saúde.

Por isso, pode-se dizer que a formação dos compostos biologicamente ativos em alhos e cebolas é dependente da ação da alinase, enzima que se desnatura na presença de calor e em um pH < 3,5, assim como no estômago e na presença da maioria dos solventes não polares (Staba; Lash; Staba, 2001) (Fig. 6.6).

No mercado existem diversos produtos à base de alho e cebola. Entre eles, a forma mais comumente encontrada é a da pasta de alho (alho branqueado em conserva, fermentado ou não). O branqueamento (processo de conservação em que os alimentos são mergulhados rapidamente em água fervente) é realizado com o intuito de descolorir o alho e inativar a enzima alinase, que está envolvida na liberação dos compostos responsáveis pelo sabor pungente. Tanto a pasta de alho fermentada quanto a não fermentada apresentaram níveis reduzidos de gamaglutamilmisteína e, por consequência, de sulfóxidos de cisteína (metiina e aliina) e derivados da alicina; por outro lado, foi detectado um aumento do conteúdo de SAC. Entre os processamentos realizados nesse produto, a maior retenção de compostos organossulfurosos, com exceção da SAC, foi obtida para alhos fermentados em salmoura e mantidos refrigerados; neste caso, os compostos foram mantidos até um ano após a produção (Beato et al., 2012). Ainda sobre o branqueamento, foi observada uma redução significativa da capacidade antioxidante do alho, sendo essa perda progressiva com o aumento da temperatura e do tempo de exposição ao calor (Kinalska; Pelayo; Noreña, 2014).

Alhos fritos (a 180 °C por 5 minutos) também apresentam uma queda

Homogenatos

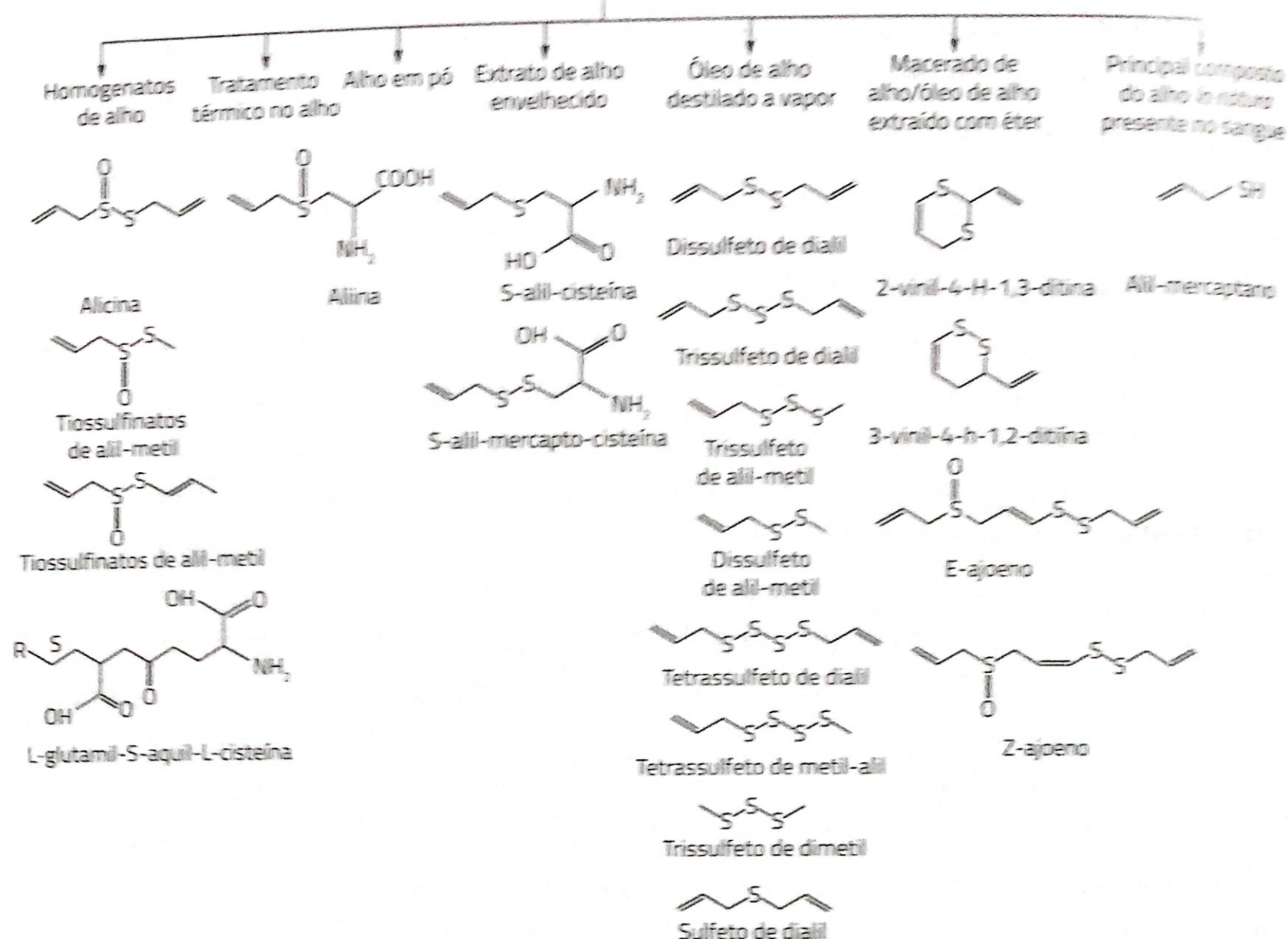


Fig. 6.6 Principais compostos organossulfurosos presentes após o processamento do alho
Fonte: Corzo-Martínez, Corzo e Villamiel (2007).

acentuada nos teores de compostos organossulfurosos em relação à versão in natura; no caso da alicina, foi identificada uma perda de 87% (Queiroz, 2010).

Os vegetais do gênero *Allium* são fontes de agentes antiplaquetários que podem contribuir para a prevenção de doenças cardiovasculares. No entanto, seu consumo em geral é realizado após o processo de cocção. Como visto anteriormente, as altas temperaturas podem degradar a enzima alinase, influenciando os teores e a diversidade de compostos organossulfurosos neles presentes. A atividade antiplaquetária de cebolas cozidas foi avaliada segundo o método de cocção (fogão convencional e micro-ondas); o período de exposição; e a área de superfície (dente de alho íntegro, cortado em quatro partes e triturado). A partir dos resultados obtidos, concluiu-se que o aquecimento é sempre danoso à atividade antiplaquetária. Segundo os parâmetros estudados, a redução da atividade fisiológica foi maior em alhos preparados em micro-ondas, triturados e expostos a períodos prolongados em alta temperatura (Cavagnaro, Galmarini, 2012).

Outros produtos à base de alho e cebola presentes no mercado são o

óleo de alho, o pó de alho e cebola, o alho envelhecido e o alho negro envelhecido. O óleo de alho, em geral, é obtido via destilação a vapor, enquanto os pós são produto da desidratação e da pulverização. No óleo há presença de DAS, DADS, DATS e sulfeto de alil-metil, enquanto nos pós, devido à desativação da alinase, o maior componente presente é a aliina e uma pequena fração de compostos sulfurosos solúveis em óleo (Tsai et al., 2012; Queiroz, 2010).

O processo de envelhecimento do alho ameniza o forte odor e os possíveis efeitos colaterais advindos do consumo do óleo ou do alho cru. O alho envelhecido é obtido pela inserção do bulbo ou de fatias de alho em uma solução de vinagre ou álcool por 6 a 20 meses. O conteúdo de organossulfurosos durante esse período torna-se extremamente distinto daquele encontrado no óleo de alho; a alicina é degradada e os compostos hidrossolúveis como a SAC e o SAMC tornam-se mais abundantes. Existem traços de substâncias de óleo solúveis, tais como sulfetos de alil (Tsai et al., 2012; Morihara; Hayama; Fujii, 2011; Amagase, 2006).

Outros compostos também presentes são os flavonoides e as saponinas, além de macro e micronutrientes essenciais (Ichikawa et al., 2006; Imai et al., 1994). Todos esses compostos do alho envelhecido fazem com que ele seja relacionado a efeitos anticarcinogênicos, antiateroscleróticos, imunomoduladores, hepatoprotetores e antienvelhecimento, sendo que, no caso do alho cru, foram identificados teores mais altos de antioxidantes (Capasso, 2013; Lau, 2006; Amagase et al., 2001).

O alho negro envelhecido é uma nova forma de preparação do alho baseada no uso de altas temperaturas e umidade. Como qualquer outro alho envelhecido, o alho negro é uma rica fonte de compostos sulfurosos, tais como a S-alil-cisteína e seus derivados (DAS, DADS, DATS, ditiinas e ajoeno), S-alil-mercapto-cisteína e tetra-hidro-b-carbolina. É também mais rico em enzimas antioxidativas, como o superóxido dismutase, e polifenóis do que o alho normal e o alho envelhecido. Dessa maneira, o alho negro tem um alto potencial antioxidante *in vitro* e *in vivo* e pode estar associado à prevenção de diversas doenças (Kim et al., 2011).

6.7 Família *Allium* × prevenção de doenças

Os vegetais do gênero *Allium* são dotados de uma matriz rica em fitoquímicos. E, apesar de os compostos organossulfurosos serem citados como os principais responsáveis pelos benefícios à saúde, existem na composição dessas bulbosas várias outras substâncias que podem atuar sinergicamente. Diversos artigos de revisão foram publicados com o intuito de avaliar os efeitos do consumo do gênero *Allium* sobre a

saúde humana. Nas próximas seções, seguem as principais conclusões obtidas por esses trabalhos e algumas atualizações. São abordados tanto os organossulfuros quanto algumas outras substâncias que podem estar atuando conjuntamente com os compostos de enxofre.

6.7.1 Atividade antimicrobiana

Na medicina popular, o alho e a cebola são utilizados há séculos no controle de doenças causadas por fungos, bactérias, infecções virais e parasitoses. Entre as substâncias presentes nessas bulbosas, tem-se constatado que os compostos organossulfuros são os principais agentes antimicrobianos, com destaque para a alicina. Apesar de ser extremamente volátil e pouco solúvel em água, a alicina é capaz de inibir o crescimento microbiano em pequenas concentrações de fungos, bactérias gram-positivas ou negativas, protozoários e até mesmo viroses.

Além dos compostos organossulfuros, estudos mais recentes têm demonstrado que algumas proteínas e saponinas, assim como alcaloides, peptídeos e compostos fenólicos também presentes nesse gênero, podem atuar sinergicamente, conferindo atividades antimicrobianas.

Sendo assim, devido a sua eficiência antimicrobiana, alhos e cebolas podem ser utilizados como preservativos naturais e controladores do crescimento microbiológico (Sung et al., 2014; Lanzotti; Bonanomi; Scala, 2013). Para se ter uma ideia, a ação do alho sobre alguns tipos de bactéria equivale a cerca de 1% da ação exercida pela penicilina. É por isso que, apesar de não ser um substituto de antibióticos, o alho é uma excelente alternativa como coadjuvante no combate a infecções bacterianas (Chaturvedil; Chaturvedil, 2011).

Atividade antiparasitária

Com relação aos efeitos que alho, cebola e seus constituintes podem ter sobre os protozoários parasitas, somente poucos estudos foram publicados.

A giardíase é uma infecção intestinal ocasionada pelo protozoário giárdia. É contraída pelo consumo de água e alimentos contaminados e, em alguns indivíduos, pode causar esteatorreia (diarreia com excesso de gorduras), perda de peso e cólicas intestinais. Apesar de comum e frequentemente assintomática, a giardíase prejudica o metabolismo de gorduras, tornando-se preocupante principalmente em crianças de famílias com baixa renda, em que o contágio é frequente e o tratamento, escasso. Quando não tratada, pode afetar o desenvolvimento normal das crianças. Entre os compostos presentes no alho, o DATS é capaz de inibir o crescimento do parasita, podendo ser um

aliado no combate à doença (Lung et al., 1994; Corzo-Martínez; Corzo; Villamiel, 2007). Além da giardíase, o DATS apresentou resultados significativos para *Entamoeba histolytica* e *Trichomonas vaginalis*. Na China, esse composto derivado da alicina é comercializado sob o nome de *dasuansu* e é empregado no tratamento dessa e de outras patologias.

Na literatura científica existem relatos de que o alho e a cebola também podem ser efetivos contra *Opalina ranarum*, *Opalina dimidicita*, *Balantidium entozo-*
on, *Trypanosoma brucei*, *Leptomonas*, *Crithidia*, *Spironucleus vortens*, *Eimeria papilla-*
ta e *Babesia* contudo ainda são necessários mais estudos comprobatórios.

Atividade antifúngica

Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que o alho e seus derivados são efetivos contra uma ampla gama de fungos e esporos, incluindo *Candida*, *Trichophyton*, *Torulopsis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* e *Trichosporon* (Davis, 2005). Ele também pode ser utilizado como coadjuvante sinérgico da anfoterecina B, um dos fármacos mais prescritos em tratamentos de micoses. Extratos de cebola são efetivos inclusive contra os esporos, e o óleo essencial é capaz de inibir o crescimento e o desenvolvimento de fungos dermatológicos (micoses) (Zohri; Abdel-Gawad; Saber, 1995).

A esterigmatocistina é uma micotoxina produzida por diversas espécies de fungos, entre elas a *Aspergillus* spp., que pode estar presente em cereais, pães, queijos, especiarias, café, grãos de soja, pistache, castanhas, entre outros. No organismo, essa micotoxina induz diferentes efeitos tóxicos, mutagênicos e carcinogênicos. Em animais, ela é reconhecida pela International Agency for Research on Cancer (Iarc) como um carcinógeno 2B (possíveis carcinógenos a humanos) e pode ser precursora da aflotoxina B1 (AFB1).

Apesar de ser cem vezes mais fraca que a AFB1, ela está amplamente distribuída nos alimentos, e por isso pode ser considerada mais danosa ao organismo que a própria AFB1. O óleo essencial de cebola apresentou resultados positivos no controle da síntese de esterigmatocistina e do crescimento micelial de *Aspergillus* spp., podendo ser uma via interessante de obtenção de alimentos seguros que atendam a uma crescente demanda por alimentos minimamente processados, sem conservantes e/ou aditivos químicos (Kocic-Tanackov et al., 2012).

Quanto aos seus mecanismos de ação, propõe-se que os fitoquímicos presentes em alhos e cebolas atuem sobre esses microrganismos de forma multifatorial, reduzindo os níveis de oxigênio nas células fúngicas, inibindo a síntese de lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos e alterando a síntese ou a composição da parede celular (Gupta; Porter, 2001; Tansey; Appleton, 1975).

Além dos compostos sulfurosos presentes, alhos e cebolas contêm ainda proteínas e peptídeos, como a allicepina isolada do bulbo de cebola, que tem demonstrado ação antifúngica (Wang; Ng, 2001, 2004; Lam; Wang; Ng, 2000).

Atividade antibacteriana

Existe uma extensa literatura sobre os efeitos antibacterianos do alho e da cebola. O que os estudos vêm demonstrando é que o gênero *Allium* é efetivo contra um amplo espectro de bactérias gram-positivas e gram-negativas, tais como: *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* spp., *Klebsiella*, *Micrococcus*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium*, *Clostridium*, *Salmonella* spp. e *Proteus mirabilis*. Algumas dessas bactérias são resistentes a antibióticos como a penicilina, a estreptomicina, a doxiciclina, a cefalexina, entre outros. Grande parte dos estudos tem creditado a sensibilidade das enterobactérias patológicas à presença da alicina nesses vegetais (Miron et al., 2000). Entre as bactérias gram-negativas, somente o alho foi efetivo (Griffiths et al., 2002). Também foi verificado que outros microrganismos, além daqueles descritos anteriormente, são vulneráveis à ação bactericida do *Allium*: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*, principais bactérias responsáveis pela cárie dental e pela periodontite adulta (Bakri; Douglas, 2005).

Em ambos os vegetais, os principais compostos bactericidas *in vivo* são os derivados da alicina, como DAS, DADS e ajoeno. Estudos epidemiológicos demonstraram que o DAS e o DADS provenientes do alho podem proteger o organismo contra as infecções provocadas pelo *Helicobacter pylori*. Sabe-se que o *H. pylori* é um dos principais agentes causadores das gastrites crônica, péptica e duodenal. O dano prolongado à mucosa provocado por essa bactéria pode aumentar a incidência de câncer de estômago. Sendo assim, por combater essa bactéria, pode-se inferir que esses compostos organossulfurosos são também agentes importantíssimos no combate a esse tipo de câncer.

A tuberculose é uma doença altamente infecciosa que compromete cerca de um terço da população mundial (Agarwal, 2004). Até alguns anos atrás, pensava-se que a doença estivesse quase extinta do planeta; contudo, os índices de incidência da doença vêm crescendo principalmente em virtude de algumas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* terem se tornado resistentes aos múltiplos fármacos disponíveis. Extratos de alho e cebola exibiram uma atividade inibitória contra duas das cepas multidrogas-resistentes de

M. tuberculosis. Tais resultados demonstram a potencialidade desses dois vegetais no combate à tuberculose.

Além dos compostos sulfurosos, existem na literatura relatos de que os compostos da quercetina oxidada, encontrados em cebola, também apresentam ação antibacteriana.

Atividade antiviral

Vários produtos comerciais à base de alho, incluindo alho em pó, tabletes, cápsulas, óleo de alho macerado, óleo de alho destilado a vapor, alho envelhecido e óleo fermentado de alho, já tiveram sua atividade antiviral estudada contra herpes, influências A e B, viroses, citomegalovírus, vírus da estomatite vesicular, rinovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV), pneumonia e rotavírus.

A atividade antiviral desses produtos parece ser dependente da preparação e do processamento empregados, sendo que os produtos com altas doses de alicina e DADS, DATS e ajoeno foram os que exibiram as melhores atividades antivirais (Weber, 1992).

Além dos compostos com enxofre, estudos demonstram que a quercetina também apresenta atividade antiviral e é capaz de aumentar a biodisponibilidade de algumas drogas (Wu et al., 2005).

Apesar da popularidade do alho e de seus suplementos contra o resfriado comum, existem dados insuficientes provenientes de testes clínicos quanto à ação do alho na prevenção ou no tratamento da gripe. São necessários mais estudos de qualidade que comprovem esses benefícios, pois até o presente momento os efeitos comprovados por algumas pesquisas apoiam-se apenas em evidências pouco concretas.

6.7.2 Atividade antitoxicidade

O processo de desintoxicação de xenobióticos é feito em duas fases: a fase 1 envolve a transformação das moléculas dos xenobióticos (compostos químicos estranhos ao organismo humano, como pesticidas, fungicidas etc) por meio do citocromo P450 (CYP450), mais especificamente o citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Para realizar suas reações enzimáticas, o CYP450 utiliza-se de moléculas exógenas ou endógenas. Essa fase catalisada pela monoxigenase consiste, em sua maioria, de reações de hidroxilações, oxidações e hidrólises, as quais levam à formação de compostos derivados. Na fase 2, esses derivados são então conjugados com o ácido glicurônico, a glutatona ou o sulfato maléficos (Tsai et al., 2012).

O objetivo dessas duas fases é aumentar a polaridade e a solubilidade dos xenobióticos para reduzir a toxicidade e facilitar a sua excreção. Paradoxalmente, as enzimas de fase 1 produzem compostos mais reativos, tóxicos e carcinogênicos do que o composto original. Alguns dos mais poderosos carcinogênicos são formados *in vivo* pela ação da catálise da monoxigenase sobre compostos anteriormente não tão maléficos (Tsai et al., 2012; Iciek; Kwiecien; Wlodek, 2009; Corzo-Martínez; Corzo; Villamiel, 2007).

Compostos organossulfurosos derivados do alho, quando testados em modelos animais, demonstraram inibir o câncer por meio de modificações nas enzimas de desintoxicação, tais como as do citocromo CYP450 (Chun et al., 2001). Tanto o DAS quanto o DADS inibiram eficientemente uma das isoenzimas do citocromo CYP2E1 (unidade do citocromo CYP450 associada aos xenobióticos), as quais são responsáveis pela ativação de nitrosaminas, hidrazinas e benzeno (Wargovich, 2006). A inibição do CYP2E1 reduz as propriedades carcinogênicas desses compostos.

O DAS e seus derivados oxidados (DASO e DASO₂), por meio do bloqueio das enzimas de fase 1, também demonstraram inibir o desenvolvimento do câncer derivado da exposição a produtos químicos carcinogênicos e mutagênicos. Os efeitos foram observados quando os compostos organossulfurosos foram administrados antes, durante ou logo após o tratamento com tetracloreto de carbono, N-nitrosodimetilamina e acetoaminofeno em roedores (Yang et al., 2001).

Existem evidências de que os compostos de enxofre derivados do alho (DAS, DADS e AMS) são também capazes de reduzir significativamente a CYP2E1 hepática, a qual está relacionada à diminuição da atividade da enzima P-nitrofenol-hidroxilase. No organismo, essa enzima dependente do citocromo CYP2E1 é que dá origem a metabólitos carcinogênicos (Davenport; Wargovich, 2005).

Ao mesmo tempo que os compostos organossulfurosos reduzem a atividade da CYP2E1, eles aumentam a atividade das isoenzimas protetoras do DNA (CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1 e CYP3A2). Em ratos tratados com 200 mg/kg de DAS e AMS, houve um aumento dessas isoenzimas de maneira tempo-dependente, tendo sido observado o aumento 24 horas após o tratamento. O óleo de alho (30 mg/kg a 200 mg/kg de peso corpóreo) pode também levar a um incremento das isoenzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1 e CYP3A2 no fígado, exercendo certa proteção (Iciek; Kwiecien; Wlodek, 2009).

Existem diversas evidências de que os derivados dos compostos sulfurosos induzem as enzimas de fase 2, como a glutathione S-transferase, o epóxido hidrolase, a quinona redutase e o glucuronato transferase, as quais aumentam a excreção dos compostos tóxicos, tornando-os mais inativos

e facilmente excretáveis. A glutathione S-transferase (GST) é uma enzima importante de desintoxicação que remove eletrólitos prejudiciais, incluindo carcinógenos, por meio da conjugação com a glutathione. Qualquer substância que aumente os níveis ou a atividade da GST tem potencial quimiopreventivo. Vários autores têm descrito que a elevação da GST é ativada pelos compostos DAS, DADS e DATS presentes no alho.

O potencial modulatório na atividade e na expressão das enzimas envolvidas na desintoxicação é frequentemente correlacionado com o número de átomos de carbono nos alil-sulfetos, sendo que a ação sobre as enzimas de fase 1 cresce no sentido DAS > DADS > DATS, enquanto o efeito sobre as enzimas de fase 2 cresce no sentido inverso (Iciek; Kwiecien; Wlodek, 2009).

Atividade antioxidante

As oxidações de DNA, proteínas e lipídeos por espécies reativas de oxigênio (ROS) constituem um importante fator no envelhecimento e em muitas doenças crônico-degenerativas, como o câncer, doenças cardiovasculares e inflamatórias, e neurodegenerativas, como o Alzheimer. Pesquisas científicas evidenciam que dietas ricas em vegetais e frutas promovem um aporte significativo de fitoquímicos antioxidantes, como de vitamina C e E, glutathione, compostos fenólicos e pigmentos, os quais podem oferecer proteção contra danos celulares.

O estresse oxidativo é um estado no qual há um desequilíbrio entre a quantidade de radicais livres gerados e o número de moléculas antioxidantes presentes no organismo. É considerado um dos principais fatores responsáveis pelo aparecimento das doenças crônico-degenerativas.

A proteção do alho contra o estresse oxidativo é atribuída a sua capacidade de potencializar a atividade das enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), a glutathione S-transferase (GST), a gamma-glutamato cisteína ligase, entre outras já estudadas (Hassan; Hafez; Zeghebar, 2010; Kay et al., 2010; Wu et al., 2001).

Entre os produtos derivados do alho, o alho negro, seguido do alho envelhecido, é o que apresenta maiores teores de antioxidantes, inclusive superiores aos do alho fresco e de outros produtos comerciais. Isso se deve ao próprio processamento, que aumenta a estabilidade e a biodisponibilidade dos compostos sulfurosos solúveis em água, como a SAC e o SAMC, potentes antioxidantes.

A SAC e o SAMC são os principais compostos de enxofre presentes no alho envelhecido. No entanto, alguns compostos solúveis em óleo também estão presentes como DAS, DATS, DADS (Amagase et al., 2001), os quais são

formados durante o processo normal de envelhecimento. Flavonoides, saponinas e micro e macronutrientes essenciais, como a lectina, também estão presentes no alho envelhecido e podem ser responsáveis por parte da atividade antioxidante contida nele.

Particularmente, devido a sua capacidade antioxidante, o alho envelhecido reduz o risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, bem como inibe a peroxidação lipídica e a oxidação de LDL (Amagase et al., 2007; Lau, 2006). Também exerce atividade anti-inflamatória, inibindo o estresse oxidativo induzido pela ativação do fator kappa B, associado à expressão das enzimas pró-inflamatórias, como o óxido nítrico sintase (NOS) e a ciclooxigenase.

Além disso, estudos têm demonstrado que o alho envelhecido possui um efeito radioprotetor (Lau, 1989) que blindar a célula contra os danos gerados pela radiação ionizante e os raios ultravioleta (UV). Também protege as membranas dos eritrócitos, os quais têm um importante papel na manifestação clínica da anemia falciforme (Ballas; Smith, 1992), e previne as toxicidades cardíaca e hepática desencadeadas por diversos oxidantes ambientais, químicos ou fármacos (Borek, 1997; Wang et al., 1998).

Finalmente, o alho envelhecido também vem sendo associado à ação antienvelhecimento. Estudos demonstraram que esse derivado do alho *in natura* promove o aumento da sobrevivência neuronal, das funções cognitivas, da memória e da longevidade, diminuindo as deficiências no aprendizado e na memória. Devido a sua atividade neurotrófica (efeito protetor aos neurônios), esse alimento destaca-se como uma alternativa potencial no tratamento de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, a demência e o Parkinson.

Quando comparado ao alho *in natura*, o alho negro apresenta um aumento respectivo de 13, 10 e 7 vezes em relação à atividade da SOD, em relação à atividade antioxidante sobre o peróxido de hidrogênio e em relação ao conteúdo de compostos fenólicos totais (Sato; Kohno; Niwano, 2006).

6.7.3 Atividade anticancerígena

Nas últimas décadas, diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado haver uma correlação inversa entre a ingestão de alho e o desenvolvimento de câncer. Segundo uma avaliação realizada pela U.S. Food & Drug Administration (FDA) sobre o consumo de alho e a incidência de 19 tipos de câncer humanos, destaca-se o alto potencial antitumoral desse vegetal sobre os cânceres de estômago, colón-retal, mama, pulmão e endotelial. Existem ainda poucas evidências a respeito de sua ação sobre o risco de cânceres de colón, próstata, esôfago, laringe, boca, ovário e rins (Kim; Kwon, 2009).

O mecanismo preciso da ação anticancerígena ainda não está esclarecido; postula-se que o alho atue em nível molecular na regulação da proliferação celular, no aumento da apoptose tumoral, no bloqueio do ciclo celular, na inibição e na ativação carcinogênica, na modulação das respostas do sistema imune e no aumento das enzimas de fase 2, incrementando, dessa forma, sua capacidade antioxidante. Em muitas células cancerosas, os compostos organossulfurosos do alho podem exibir potencial para suprimir o crescimento de células cancerosas e interromper o ciclo celular. As evidências indicam que a propagação tumoral e a metástase são suprimidas na presença do alho e de seus compostos organossulfurosos.

Entre os compostos presentes no alho, sugere-se que o DAS e suas versões oxidadas, DASO e DASO₂, mais DADS, DATS e SAC, promovam atividades anticâncer nas fases precoces e tardias da carcinogênese, enquanto na cebola os compostos responsáveis pelos mesmos efeitos seriam o sulfeto de dipropil (DPS) e o dissulfeto de dipropil (DPDS). Outros compostos de enxofre, como o SAMC, o ajoeno e a metiina, juntamente com o DADS e o DATS, podem inibir a proliferação celular pela indução de apoptose em culturas de células humanas, como, por exemplo, as células humanas leucêmicas.

Além dos compostos organossulfurosos betaeruboside, uma saponina esteroide isolada do alho e compostos organo-selênio são também responsáveis pela atividade anticarcinogênica do alho e da cebola. O alho e a cebola enriquecidos com selênio têm maior atividade anticarcinogênica do que as plantas comuns (El-Bayoumy et al., 2006). Esse efeito pronunciado é alcançado, em parte, pela substituição do enxofre pelo selênio. Foi comprovado que os compostos com selênios têm ação anticancerígena superior à de seus correspondentes S-análogos. Por exemplo, o dialil-seleneto é pelo menos 300 vezes mais ativo do que o DAS na redução de tumores de câncer em mamíferos (Corzo-Martínez; Corzo; Villamiel, 2007; El-Bayoumy et al., 2006).

A quercetina e o kaempferol da cebola também possuem propriedades anticancerígenas. Particularmente, eles têm efeito antineoplásico (capacidade de destruir neoplasmas ou células malignas) por meio da inativação enzimática, da indução das enzimas de desintoxicação e da indução da apoptose e devido a suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Além disso, estudos recentes têm relatado que a quercetina potencializa o uso de algumas drogas anticancerígenas, como o tamoxifeno, utilizado para tratar e prevenir o câncer de mama (Shin; Choi; Li, 2006; Wu et al., 2005).

Além da atividade anticarcinogênica, vários estudos têm focado sua atividade antimutagênica; alguns organossulfurosos, como o DAS, têm

demonstrado a capacidade de promover a reparação do DNA, evitando a perpetuação de mutações e o início de processos cancerosos.

Portanto, é possível concluir que, embora a ingestão diária máxima necessária para reduzir o risco de câncer ainda não tenha sido determinada, a ingestão de alho e cebola pode auxiliar o organismo contra o desenvolvimento do câncer. O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos concluiu que o alho pode ser considerado um dos alimentos com maior potencial de prevenção do câncer (NIH, 2008).

6.7.4 Sistema imune

A imunomodulação é uma estratégia interessante para melhorar o mecanismo de defesa do organismo, principalmente em idosos, pacientes com câncer e indivíduos com imunodepressão. Fitoquímicos capazes de estimular o sistema imune são capazes de aumentar a proliferação de macrófagos, células T e B e linfócitos grandes granulares (células NK), o que torna o organismo mais apto a se defender.

Uma grande variedade de efeitos imunomoduladores tem sido procurada em diferentes produtos derivados do alho, principalmente no alho envelhecido; o mesmo não ocorre no caso da cebola. De acordo com algumas pesquisas, o alho envelhecido foi capaz de estimular a produção de linfócitos, macrófagos e fagócitos, além de induzir a infiltração de linfócitos em tumores. Ele também promoveu a liberação do fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), do interferon gama ($\text{IFN}\gamma$) e das citocininas dos tipos IL2 e IL12 (Schäfer; Kaschula, 2014; Kyo et al., 2001). Em outros estudos, o alho envelhecido promoveu um aumento nos teores de células NK e glóbulos brancos, assim como nos índices de óxido nítrico (NO) e em agentes antitumorais como o interferon alfa ($\text{IFN}\alpha$) (Kuttan, 2000).

Em amostras de sangue humano após o consumo do extrato de alho, foram encontradas citocininas anti-inflamatórias e reduzidos teores de monócitos, citocininas dos tipos IL1 α , IL6, IL8, IL2, células T, $\text{IFN}\gamma$ e $\text{TNF}\alpha$ (Keiss et al., 2003; Makris et al., 2005).

O óleo de alho suprimiu a produção de prostaglandinas e óxido nítrico, bem como inativou os macrófagos, promovendo propriedades anti-inflamatórias (Chang; Chen, 2005). Sugere-se que a ação do alho sobre o NO se deva, particularmente, a sua propriedade antioxidante, a qual mantém os níveis de glutathione estáveis, remove o excesso de peróxidos e inibe a ativação do fator kappa B (Ide; Lau, 2001; Schäfer; Kaschula, 2014).

A partir de estudos em que foram utilizados compostos purificados de alho, demonstrou-se que os compostos com possíveis propriedades imuno-

estimuladoras presentes nessa bulbosa são a alicina, a aliina, o DATS, o DADS, o ajoeno e o DAS.

6.7.5 Atividade hipo-homocisteinemia

O fumo, as alterações no perfil de lipídeos séricos, a hipertensão e o diabetes são fatores de risco que são convencionalmente associados ao aparecimento de doenças cardiovasculares. No entanto, muitos pacientes com manifestações clínicas de aterosclerose prematura não apresentam nenhum desses indícios. Nos últimos dez anos, novos fatores de risco de desenvolvimento de doenças vasculares arterioscleróticas têm sido descritos, como a hiper-homocisteinemia, o que permitiu o desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas.

A homocisteína é um aminoácido contendo enxofre formado durante o metabolismo da metionina, um aminoácido essencial obtido via dieta. A determinação da homocisteína plasmática total (HYC) tornou-se uma ferramenta muito útil, já que valores moderadamente elevados desse biomarcador constituem um importante fator de risco para o desenvolvimento e o progresso de alterações vasculares.

Há vários fatores que provocam o aumento da homocisteína, seja por causa congênita, devido a alterações metabólicas hereditárias, seja por causa adquirida, tendo uma origem multifatorial. A causa mais comum de hiper-homocisteinemia é a deficiência de ácido fólico, vitamina B6 e/ou B12 e/ou consumo de drogas que interferem no metabolismo dessas vitaminas.

Como o alho é fonte dessas vitaminas e ainda contém diversos compostos de aminotiol, tais como SAMC, DAS, DADS, entre outros, sugere-se que a ingestão de alho possa ser uma forma eficaz de reduzir os níveis plasmáticos de homocisteína. Vários estudos têm tido resultados interessantes que comprovam a eficácia do alho envelhecido na redução da concentração plasmática de homocisteína; contudo, seu mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido e mais estudos são necessários para corroborar essas evidências.

6.7.6 Doenças cardiovasculares

Entre as patologias crônicas existentes, as doenças cardiovasculares (DCVs) são responsáveis por um índice significativo de mortalidade. Em muitos países, as DCVs representam aos governos um grave problema público de saúde. Segundo a World Health Organization (WHO), entre as doenças cardiovasculares a mais preocupante em termos de mortalidade é a aterosclerose (AT), tanto em indivíduos do sexo masculino quanto nos do sexo feminino (WHO, 2011).

Uma das fases mais críticas da patogênese da aterosclerose ocorre quando os lumens dos vasos sanguíneos, já com flexibilidade reduzida, tornam-se mais estreitos; isso contribui para o aumento da pressão arterial, a formação de coágulos e, futuramente, a obstrução completa do vaso ou da artéria sanguínea. Quando a obstrução ocorre em artérias do coração ou do cérebro, a aterosclerose pode ser fatal.

Diversos fatores metabólicos podem desencadear a AT, como a hipertensão arterial, o diabetes, a hipercolesterolemia (colesterol alto) e o excesso de peso ou obesidade. Além desses fatores, a falha no relaxamento do vaso como resultado do estresse oxidativo também pode ser um fator crítico no desenvolvimento da aterosclerose.

Assim como a etiologia da aterosclerose, as DCVs também têm uma origem multifatorial, podendo surgir a partir de quadros de hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes, fatores hereditários, hiper-homocisteinemia, aumento do dano oxidativo, tabagismo e a própria aterosclerose.

Os distúrbios cardiovasculares são considerados como doenças crônicas associadas à inflamação, uma vez que estão relacionados ao aumento da produção e da liberação de mediadores inflamatórios, tais como as espécies reativas de oxigênio (ROS), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), metabólitos do ácido araquidônico e óxido nítrico. Isso explica por que fitoquímicos com ação anti-inflamatória e hiperlipidêmica e propriedades antioxidantes são capazes de diminuir a incidência de aterosclerose.

As propriedades cardioprotetoras do alho e da cebola vêm sendo extensivamente estudadas e, segundo os resultados obtidos até o momento, pode-se afirmar que os resultados são extremamente promissores.

Entre os numerosos compostos presentes nesses vegetais, a alicina tem sido apontada como o principal componente ativo relacionado às funções terapêuticas cardiovasculares (Chan et al., 2013; Sun; Ku, 2006).

Nos tópicos a seguir, são discutidos os efeitos dos principais compostos presentes no alho e na cebola sobre os fatores metabólitos desencadeadores de DCVs.

Efeito sobre o metabolismo lipídico

Os indivíduos hiperlipidêmicos apresentam níveis anormais de lipoproteínas e/ou lipídeos no sangue. Fisiologicamente, o aumento dessas substâncias na corrente sanguínea significa maiores probabilidades de a lipoproteína de baixa densidade (LDL) entrar em contato com os macrófagos presentes nos vasos sanguíneos. A exposição da LDL às células de defesa desencadeia processos inflamatórios que favorecem

o surgimento de placas ateroscleróticas, o estreitamento do lúmen vascular e, subsequentemente, uma série de doenças cardiovasculares, incluindo ataque cardíaco e derrame.

Vários estudos utilizando ratos e coelhos suplementados com óleo de alho ou alho cru relataram que o consumo de alho diminui significativamente o teor de colesterol total, LDL, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), bem como aumenta significativamente os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Quanto à suplementação realizada com o alho envelhecido, foi relatada uma redução no desenvolvimento de placas ateroscleróticas (Effendy et al., 1997).

A maioria dos estudos aponta que o alho e seus fitoquímicos são hipolipidêmicos na medida em que inibem as enzimas sintetizadoras de colesterol hepático, aumentando, assim, a rotatividade do colesterol e sua excreção. Outro mecanismo sugerido refere-se à inibição da absorção do colesterol a partir do lúmen intestinal, atividade esta que é realizada pelas saponinas.

A alicina e seus compostos derivados são os principais biocompostos responsáveis pelos efeitos hipolipidêmicos do alho, tanto em humanos quanto em animais (Chan et al., 2013). Alguns dos compostos derivados da alicina que demonstram ter efeitos benéficos sobre os fatores relacionados às DCVs são o ajoeno, o metil-ajoeno, o DAS, o DATS e a SAC. A metiina e a quercetina, ambas mais abundantes na cebola do que no alho, mostraram que também têm a capacidade de reduzir os níveis de colesterol sérico e a severidade da aterosclerose (Glasser et al., 2002).

Efeito hipotensivo

A hipertensão aflige cerca de um terço da população de muitos países ao redor do mundo. Estima-se que em 2025 1,6 bilhão de adultos apresentarão doenças cardiovasculares associadas à hipertensão (WHO, 2011). A pressão alta é uma doença multifatorial definida por pressões sistólicas (PS) maiores que 140 mmHg e/ou pressões diastólicas (PD) maiores que 90 mmHg. Indivíduos com pressão sanguínea próxima a esses valores são considerados pré-hipertensos.

As propriedades hipertensivas do alho foram reportadas como similares às obtidas com os fármacos existentes para o tratamento dessa disfunção, o que fez dele um dos alimentos mais estudados pelos cientistas da área de nutrição humana.

Com referência à atividade hipertensiva do alho, uma metanálise realizada a partir de 11 estudos reportou que o alho, em diferentes doses e preparações, é capaz de reduzir a pressão sanguínea de indivíduos hiper-

tenso (Ried et al., 2008), além de não apresentar efeitos significativos em indivíduos não hipertensos (Shouk et al., 2014; Reinhart et al., 2008).

Sabe-se que o estresse oxidativo pode induzir a disfunção endotelial, a inflamação, o aumento da contração da musculatura lisa e, eventualmente, a hipertensão. Na seção anterior, discutiu-se que o alho, principalmente sua versão envelhecida, é um potente agente antioxidante que pode atuar reduzindo o estresse oxidativo no organismo. Sendo assim, um dos possíveis mecanismos da ação do alho é o aperfeiçoamento do sistema antioxidante, que reduz o estresse oxidativo e, portanto, os fatores desencadeadores da hipertensão.

Outro possível mecanismo de ação refere-se à expressão do fator kappa B. Sabe-se que essa molécula está envolvida em diversos processos de sinalização e condições patológicas que predisõem o organismo à aterosclerose e à hipertensão. Em modelos animais, tem sido demonstrado que a expressão desse fator, juntamente com o aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), contribui para o desenvolvimento de danos renais e hipertensão. Já quando esse fator é suprimido nos animais, há uma redução da pressão sanguínea. A SAC presente no alho foi capaz de reduzir a expressão do fator kappa B, bem como os níveis de ROS no organismo. Outros estudos ainda demonstraram que a SAC e o alho podem reduzir a ativação do fator kappa em diferentes tipos celulares, inclusive em células endoteliais (Lee et al., 2011).

Alguns estudos investigaram o efeito do alho na contração muscular *in vitro* e concluíram que sua ação hipotensora pode ser, pelo menos em parte, devido ao efeito relaxante direto que produz na musculatura lisa (Aqel; Gharaibah; Salva, 1991). Outros estudos sugerem que o alho pode também exercer um efeito vasodilatador indireto, induzindo a produção de sulfeto de hidrogênio, um potente vaso dilatador, a partir de aminoácidos contendo enxofre, os quais estão presentes em quantidades significativas em extratos de alho (Shouk et al., 2014).

Em condições de hipertensão, a liberação da enzima renina no organismo converte o angiotensinogênio circulante e inativo em angiotensina I, a qual é então transformada em angiotensina II por meio da ativação da enzima conversora de angiotensina (ECA). A formação de angiotensina II induz o aumento da vasoconstrição e estimula a reabsorção de sódio e água, o que, conseqüentemente, leva ao aumento da pressão sanguínea. Sendo assim, compostos capazes de inibir a ECA são atrativos quando o quesito é a hipertensão (Shouk et al., 2014).

A SAC, conjuntamente com o Captopril (medicação indicada para o tratamento da pressão arterial), foi capaz de inibir a ECA e reduzir a pressão sanguínea (Asdaq; Inamdar, 2010). Diversos outros estudos também têm

corroborado essa teoria, inclusive tendo a alicina como uma das responsáveis pela inibição da ECA (Sharifi; Darabi; Akbarloo, 2003).

Uma droga sintetizada por meio da reação entre a alicina e o medicamento Captopril foi testada em ratos hipertensos. O produto da reação, chamado alil-mercapto-captopril, proporcionou uma melhor proteção contra a hipertensão ao inibir a ECA. Além disso, foram também atribuídos ao fármaco as melhoras observadas nos níveis de colesterol sanguíneo e triglicerídeos, fatores estes também relacionados ao aumento da pressão arterial (Miron et al., 2000).

Atividades antiplaquetária, antitrombótica e antifibrótica

As principais funções das plaquetas do sangue são manter a integridade hemostática dos vasos sanguíneos e cessar hemorragias após a ocorrência de lesões. Tanto o alho quanto a cebola têm demonstrado exercer múltiplos benefícios cardiovasculares, entre eles o aumento da fibrólise e das atividades antiplaquetária e antitrombótica. Contudo, quando fervidos ou cozidos, têm seus efeitos muito reduzidos ou não significativos.

O alho e a cebola foram efetivos na inibição da formação de tromboxanos (TX, lipídeo da família dos eicosanoides com origem nas plaquetas), provavelmente como resultado direto da inibição não competitiva com a enzima cicloxigenase (COX). Para que tal inibição ocorra, é necessário que o tromboxano-A sintase produzido pela COX aja sobre as plaquetas. Desse modo, ao competir com a COX, o alho e a cebola interferem na cascata de reações que levaria à formação dos tromboxanos. Quando os níveis de TX estão em desequilíbrio no nosso organismo, há o favorecimento da hipertensão, da agregação plaquetária e da formação de trombos (Moon et al., 2000; Ali; Thomson; Afzal, 2000; Vilahur; Badimon, 2013).

Um estudo sobre o efeito do consumo de alho na formação do TX reportou uma redução de 80% nos níveis de tromboxanos após 26 semanas. Extratos de cebola também foram capazes de reduzir os níveis de TX; contudo, sua atividade foi cerca de 13 vezes menor do que a do alho (Chen et al., 2000; Moon et al., 2000).

Durante o processo de ativação plaquetária há um gradual aumento citoplasmático de íons cálcio e TX, além de ativação dos receptores de glicoproteínas IIb/IIa. Outros moduladores envolvidos na agregação plaquetária são as lipoxigenases, a proteína quinase C, o monofosfato ciclo guanina, a adenosina e o óxido nítrico (NO). O alho age na redução da agregação plaquetária e na subsequente formação dos trombos ao inibir justamente esses

mediadores citados. Ele ainda pode agir na redução da ligação das plaquetas com o fibrinogênio, o que também reduz o processo de agregação plaquetária (Rahman, 2007).

Sabe-se ainda que a atividade antiplaquetária exibida nesses vegetais é substancialmente afetada pela relação genótipo-ambiente-tempo de armazenamento, uma vez que todos esses parâmetros influenciam de alguma maneira a formação de compostos organossulfuros. Portanto, não é de se admirar que o alho se destaque em comparação com a cebola quando o assunto é atividade antiplaquetária; como já visto anteriormente, a concentração de compostos de enxofre nessa bulbosa é três vezes maior do que aquela contida na cebola.

Os dois compostos que mais têm demonstrado efeitos sobre a agregação plaquetária são a alicina e o ajoeno; porém, outros compostos presentes na cebola, tais como a betaclorogenina e a quercetina, também são potenciais agentes antiplaquetários.

6.7.7 Dose recomendada, suplementação e segurança

Consumido durante séculos, o alho é considerado um alimento seguro. Contudo, devido a suas possíveis interações com medicamentos, diversos riscos à saúde já foram relatados, principalmente em decorrência do consumo excessivo. Em particular, lesões no trato gastrointestinal e reações alérgicas. A FDA recomenda que seu consumo diário seja de 600 mg a 900 mg, o que corresponde aproximadamente a dois ou três dentes médios. Para o alho envelhecido não há comprovação de toxicidade, mutagênese e/ou teratogênese (Tsai et al., 2012; Corzo-Martínez; Corzo; Villamiel, 2007).

Indivíduos alérgicos ao enxofre (constituente dos compostos organossulfuros) podem apresentar dermatites, asma, rinite, conjuntivite, urticária, anafilaxia, edema, angioedema e pênfigo (doença imune que se caracteriza pela presença de bolhas na epiderme e nas mucosas da boca, da vagina e do pênis). O potencial alergênico desencadeado por esses alimentos foi amplamente estudado nas últimas décadas. Ocorrem, de modo geral, em donas de casa e chefes de cozinha, que os manipulam muito para a confecção de refeições, ou em indivíduos que fazem uma suplementação excessiva. O alho é classificado como alergênico tipo I e tem como compostos desencadeadores o DADS, o dissulfeto alil-propil, o alil-mercapto e a alicina (Tsai et al., 2012; Jappe et al., 1999).

Os efeitos secundários mais comuns do consumo de alho em pequenas e médias quantidades são o mau hálito e o suor característicos. Já quando é

consumido em excesso, podem ocorrer perturbações gastrointestinais, como ardência, diarreia, flatulência e modificações da flora intestinal. Quando em contato direto com a pele, o alho pode provocar dermatite alérgica, queimaduras e bolhas (Davis, 2005). A SAC apresenta uma menor toxicidade se comparada à alicina e ao DADS (Borrelli; Capasso; Izzo, 2007).

6.7.8 Interação com medicamentos

Devido a sua composição e ação funcional, o alho é capaz de modular a atividade enzimática e os níveis de transporte celular no fígado, no pulmão, nos rins e no intestino. Essa ação aumenta as possibilidades de interação entre alho e medicamento, podendo provocar até mesmo a redução ou o aumento da eficácia terapêutica deste.

O alho contém alguns compostos, ajoeno principalmente, que lhe conferem uma atuação antitrombótica; assim, a ingestão de grandes quantidades de alho cru ou de certos suplementos à base de alho é contraindicada para indivíduos que tomam medicamentos com anticoagulantes, como o Warfarin, por exemplo, já que a atividade anticoagulante pode aumentar, provocando uma hemorragia. Todavia, o alho envelhecido, diferentemente do alho cru, pode ser consumido sem que haja efeitos colaterais (Macan et al., 2006). Estudos ainda mostram que o alho envelhecido pode ser consumido juntamente com estatinas, doxorrubicina, fluorouracil e outros medicamentos (Budoff et al., 2004).

Formulações que incluem alho e cebola e que são utilizadas juntamente com medicamentos são muito analisadas segundo suas capacidades de estimular enzimas do citocromo P450 no fígado, que são responsáveis pela metabolização de substâncias exógenas. Diversos estudos têm relatado que a ingestão de cebola, que possui alto teor de quercetina, diminui a biodisponibilidade oral da ciclosporina, que é utilizada para inibir a rejeição pós-transplante de órgãos (Yang et al., 2006).

Estudos para determinar a influência da quercetina na coadministração como inibidor de protease saquinavir (droga antiviral para portadores do HIV) também foram realizados. No entanto, são necessários mais estudos para determinar se as concentrações intracelulares desse medicamento são alteradas.

Ao contrário dos produtos de alho em pó, que contêm compostos solúveis em óleo derivados de enxofre, como a alicina DAS e o DADS, o alho envelhecido não estimula as enzimas do P450 nem produz toxicidade gastrointestinal grave. Relata-se que a suplementação com alho envelhecido, diferentemente do alho em pó, é capaz de aumentar o suprimento de darunavir (inibe a replicação do DNA do HIV-1 através da inibição da protease do vírus), porém, assim como o alho cru, reduz a ação do saquinavir (Demeule et

al., 2004). Sugere-se então que a ação do alho envelhecido sob esses mecanismos deva-se à competição pelo mesmo sítio de ligação e a uma cooperação positiva com sítios de ligação distintos em resposta ao efeito do alho sob o saquinavir e o darunavir, respectivamente (Bergin et al., 2010).

Baseado no que foi exposto anteriormente, a ingestão de alho, cebola e seus derivados deve ser avaliada, assim como as doses a serem ingeridas, seus efeitos em longo prazo, e a segurança e a eficácia da suplementação escolhida. O objetivo dessas ações é minimizar o risco de efeitos secundários adversos.

6.8 Considerações finais

O alho e a cebola são alimentos importantes dentro do grupo de alimentos funcionais. Inúmeras propriedades terapêuticas têm sido relacionadas a eles, principalmente em virtude de sua composição rica em compostos organossulfurosos.

Esses alimentos, por meio de seus fitoquímicos, são alternativas interessantes à medicina tradicional. Tomados os devidos cuidados, podem ser utilizados juntamente com outros medicamentos, potencializando a ação no tratamento de diversas patologias.

Apesar de já serem amplamente estudados, ainda resta identificar biomarcadores confiáveis que esclareçam a ação de cada um de seus compostos, eliminando, assim, as controvérsias encontradas entre os estudos aqui revisados. O embasamento científico para mostrar os mecanismos de ação, bem como a identificação de novos compostos, é importante para o avanço científico, e pode fazer com que o alho e a cebola venham a ser caracterizados como alimentos multifuncionais.