

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ALHO (*Allium sativum*) SOBRE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, FADIGA E SINTOMAS CLÍNICOS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ATIVA: UM ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO**

Beatriz Oliveira Cunha<sup>1</sup>, Carlos Alexandre Trindade Rillo<sup>1</sup>, Julia Marques Barreto<sup>1</sup>, Laura Gonçalves Mani<sup>1</sup>, Leticia Lis Souza Biselli<sup>1</sup>, Letícia Wakai Catelan Martins<sup>1</sup>, Maria Luiza Medeiros Niederauer<sup>1</sup>, Sophia Ferreira Freitas Mariano<sup>1</sup>, Bruno Peron Coelho da Rocha<sup>2</sup>, Larissa Negrelli<sup>2</sup> e Lucia Mara Lopes Cursino<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina da FACERES (Faculdade Ceres, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil).

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina da FACERES (Faculdade Ceres, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil).

**Título do artigo científico:**

*The effects of garlic (*Allium sativum*) supplementation on inflammatory biomarkers, fatigue, and clinical symptoms in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.*

**Autores do artigo científico:**

Seyedeh Parisa Moosavian, Zamzam Paknahad, Zahra Habibagahi, Mohammadreza Maracy.

**Periódico e dados da edição da publicação do artigo científico:**

*Phytotherapy Research*. v. 34(11), p. 2953-2962, 2020.

**DOI do artigo científico:**

<https://doi.org/10.1002/ptr.6723>

## **INTRODUÇÃO**

### **1. Contextualização do assunto geral do estudo**

O estudo em análise trata da artrite reumatoide, uma condição autoimune crônica que acomete as articulações, resultando em inflamação da membrana sinovial, desgaste da cartilagem e dos ossos, além de gerar sintomas incapacitantes como dor, inchaço, fadiga, rigidez matinal e perda da funcionalidade. A prevalência da artrite reumatoide é de cerca de 1 a 2% da população

global, e as mulheres são afetadas aproximadamente de duas a três vezes mais do que os homens. Quanto à etiologia da doença sugere-se que tanto fatores genéticos quanto ambientais iniciam a resposta das células imunológicas, o que leva à superprodução de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral- $\alpha$ . Os tratamentos convencionais com anti-inflamatórios e medicamentos anti-reumáticos trazem muitos efeitos colaterais, o que abre caminho para a busca de novos tratamentos e terapias alternativas.

## **2. Contextualização do problema de pesquisa**

Embora tratamentos convencionais, como os anti-inflamatórios não esteroides e os medicamentos anti-reumáticos modificadores de doença, sejam eficazes na diminuição dos sintomas da artrite reumatoide, muitos desses fármacos estão associados a efeitos colaterais graves. Por esse motivo, a fitoterapia tem ganhado destaque como uma alternativa promissora, sendo uma opção terapêutica potencialmente mais segura e acessível. O alho (*Allium sativum*) é um exemplo de fitoterápico com extenso uso medicinal, contendo diversos compostos bioativos, que possuem ações anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antioxidantes.

## **3. Dados da literatura sobre o assunto/problema de pesquisa**

O alho (*Allium sativum*) é um dos alimentos funcionais, utilizado em todo o mundo há milhares de anos, é rico em compostos bioativos, em especial os compostos fenólicos como ácido gálico, pirogalol, quercetina, rutina entre outros. O alho melhora a função do sistema imunitário, estimulando certos tipos de células, como os macrófagos e os linfócitos, e reduz a secreção de citocinas. Além disso, os efeitos analgésicos e anti-fadiga do alho foram relatados em estudos científicos (Mahdizadeh, Ghadiri, & Gorji, 2015; Morihara et al., 2007; Rana, Pal, Vaiphei, Sharma, & Ola, 2011). Para além destes resultados, é possível que o alho possa proteger contra a destruição da cartilagem articular e melhorar os efeitos secundários da doença da artrite reumatoide.

## **4. Justificativa para a realização do estudo**

O estudo foi realizado com o objetivo de procurar formas alternativas de tratamento além dos tratamentos farmacológicos, mostrando opções como fitoterapia que se apresenta como uma alternativa terapêutica, inovadora, segura e economicamente viável para aqueles que buscam fontes alternativas de tratamento.

## **5. Objetivo do estudo**

Realizar uma análise das decorrências de adição de alho nas concentrações plasmáticas de biomarcadores inflamatórios, na fadiga e nos sintomas clínicos em pacientes com artrite reumatoide ativa era o objetivo principal do estudo.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **1. Delineamento/desenho do estudo**

Trata-se de um estudo clínico randomizado duplo cego, realizado por meio de uma intervenção controlada por placebo e alho, com os participantes distribuídos de forma aleatória em dois grupos simultâneos, através de blocos comutados, com quatro participantes em cada.

### **2. Cenário/local do estudo**

As participantes do estudo foram recrutadas na Clínica Motahari, pertencente à Universidade de Ciências Médicas de Shiraz, onde o ensaio clínico foi conduzido.

### **3. População/amostra do estudo e critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão)**

Neste estudo clínico randomizado, foram selecionadas 70 mulheres previamente diagnosticadas com artrite reumatoide (AR), de acordo com os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em 2010. As participantes foram recrutadas na Clínica Motahari, da Universidade de Ciências Médicas de Shiraz.

Os critérios de inclusão foram definidos em: apresentar AR de moderada a grave (com pontuação DAS-28 acima de 3,2); estar em tratamento com medicamentos modificadores da doença (DMARDs); não estar em uso de anti-inflamatórios não esteroides, inibidores de citocinas ou medicamentos biológicos, e manter uma medicação estável por pelo menos quatro semanas antes do início do estudo.

Já os critérios de exclusão dos participantes foram: estar grávida ou amamentando, ter condições de saúde como diabetes, distúrbios da tireoide, hipertensão, doenças hepáticas ou renais, ou outras doenças crônicas, estar em terapia de reposição hormonal, modificar a dosagem ou o tipo de medicamentos, sofrer de problemas gastrointestinais, como gases ou refluxo, estar em uso de varfarina ou outros anticoagulantes, tomar antioxidantes ou suplementos de ômega-3 nas quatro semanas anteriores e, ingerir alho como parte da alimentação durante o período do estudo.

### **4. Aspectos éticos e legais do estudo**

O projeto recebeu aprovação do Comitê de Ética Médica da Universidade de Ciências Médicas de Isfahan e foi registrado no Registro Iraniano de Ensaio Clínicos. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

## **5. Grupos de intervenção, randomização e cegamento**

Neste ensaio clínico randomizado, 70 mulheres previamente diagnosticadas com artrite reumatoide (AR), de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 2010 (Aletaha et al., 2010), foram recrutadas na Clínica Motahari da Universidade de Ciências Médicas de Shiraz. O diagnóstico foi confirmado por um reumatologista.

O estudo, realizado com design aleatório, duplo-cego e controlado por placebo, utilizou a randomização por blocos permutados para distribuir os participantes igualmente em dois grupos paralelos, com 35 participantes em cada bloco.

O grupo de intervenção (n = 35) recebeu comprimidos de pó de alho de 1.000 mg (comprimidos de 500 mg duas vezes ao dia, equivalente a 2,5 g de alho fresco) por 8 semanas, e o grupo controle (n = 35) recebeu comprimidos idênticos contendo 500 mg de amido pelo mesmo período. Cada comprimido de alho continha 2–3 mg de alicina. Os participantes foram orientados a tomar os comprimidos após o almoço e o jantar com um copo de água, e não deveriam alterar sua dieta e atividade física habitual durante o estudo. O consumo de alho na dieta normal foi proibido durante o estudo.

Para garantir a ocultação da intervenção, tanto os comprimidos de alho quanto os de placebo eram idênticos em forma, cor e tamanho. Todos os frascos foram expostos ao cheiro do alho antes de serem preenchidos com comprimidos ativos ou placebo, de modo que ambos os grupos recebessem frascos com o mesmo odor. Os comprimidos foram codificados como A e B, assegurando que nem os pacientes nem os investigadores soubessem qual tratamento estava sendo administrado.

## **6. Coleta de dados, desfechos e seguimento**

### Medição bioquímica:

Após um período de jejum de 10 a 12 horas, foram coletados 10 ml de sangue venoso dos participantes no início do estudo e novamente após 8 semanas. Utilizou-se 2 ml de amostra para medir a taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) através do método fotométrico (Electra). O restante da amostra foi centrifugado imediatamente a 3000 g por 10 minutos para separar o soro, que foi armazenado a -80°C.

### Avaliação antropométrica, de atividade física e nutricional:

Foram medidos os parâmetros antropométricos, como peso e altura, de todos os pacientes no início e no final da intervenção. A altura foi medida com precisão de 0,1 cm, com os indivíduos descalços e utilizando uma fita não elástica. O peso foi registrado com precisão de 0,1 kg em uma balança digital, com os participantes minimamente vestidos e sem calçados. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso pela altura ao quadrado ( $m^2$ ). O nível de atividade física foi avaliado por meio da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (SF-IPAQ), composto por sete perguntas sobre atividades físicas realizadas em uma semana típica. Os dados foram convertidos em equivalentes metabólicos minutos por semana.

### Sintomas clínicos e avaliação da fadiga:

No início e no final da intervenção, um reumatologista especialista avaliou o número de articulações doloridas (TJC) e inchadas (SJC) dos pacientes, realizando um exame clínico detalhado das articulações.

## **7. Análise estatística**

Os dados foram analisados usando o software SPSS (Versão 24.0). A normalidade foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar os grupos, foram usados o teste t para dados paramétricos e o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. As comparações intragrupo foram feitas com o teste t para amostras emparelhadas ou o teste de Wilcoxon, conforme a distribuição dos dados. A análise por intenção de tratar foi aplicada ao principal parâmetro do estudo, e a ANOVA ajustou as diferenças entre os grupos considerando variáveis como idade e IMC. O teste qui-quadrado avaliou associações qualitativas e  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## **RESULTADOS**

Com relação à etapa da amostra total obteve-se o seguinte cenário:

Primeira Etapa: Inscrição

- Total de participantes avaliados por elegibilidade: 115 (participantes excluídos: 45; participantes randomizados: 70)

Segunda Etapa: Atribuição

Divisão em grupos: Grupo Alho (35 participantes) e Grupo Placebo (35 participantes)

Terceira Etapa: Acompanhamento

Grupo Alho: perda de seguimento: 4 participantes (devido a alteração na dose e tipo de medicação); retirados por baixa taxa de adesão: 1 participante; retirados por queimação/azia: 1 participante, e retirados por hospitalização: 1 participante

Grupo Placebo: perda de seguimento: 4 participantes (devido a alteração na dose e tipo de medicação), e retirados por baixa taxa de adesão: 2 participantes

Quarta Etapa: Análise (Grupo Alho: 35 participantes e Grupo Placebo: 35 participantes)

No total, 70 participantes foram randomizados em dois grupos iguais de 35. Durante o acompanhamento, algumas perdas e retiradas ocorreram, mas a análise final incluiu todos os participantes inicialmente alocados em cada grupo.

Os achados mais significativos deste estudo podem ser descritos da seguinte forma:

Impacto da Suplementação de Alho nos Marcadores de Inflamação: a intervenção com alho demonstrou uma redução estatisticamente significativa nos níveis de TNF- $\alpha$  e CRP, em comparação com o grupo placebo, com valores de p de 0,04 e 0,043, respectivamente. Esses resultados foram corroborados por análises ajustadas para fatores de confusão, que mostram a robustez das associações ( $p < 0,001$  para TNF- $\alpha$  e  $p = 0,018$  para CRP). Os achados indicam que a suplementação com alho exerce um efeito positivo sobre os processos inflamatórios em pacientes diagnosticados com artrite reumatoide usando o CRP e TNF, ressaltando o potencial do alho como um tratamento terapêutico tanto nos aspectos bioquímicos quanto clínicos.

A intervenção do ESR não atuou de forma significativa quanto o CRP e TNF- $\alpha$ , tendo resultados de 0,60 no início e 0,521 no final. A análise estatística dos resultados mostra que não houve mudanças significativas. Sendo assim, em relação aos dois grupos, o resultado final não se diferenciou estatisticamente.

## **CONCLUSÃO**

Em conclusão, o presente estudo sugere que a suplementação de alho, quando utilizada como tratamento adjuvante, pode apresentar efeitos benéficos sobre biomarcadores inflamatórios, sintomas clínicos e fadiga em pacientes com artrite reumatoide. Embora os resultados sejam promissores, as limitações do estudo, como a curta duração e a impossibilidade de medir enzimas proteolíticas e outros biomarcadores inflamatórios devido a restrições orçamentárias, indicam a necessidade de pesquisas adicionais. Estudos futuros com períodos de acompanhamento mais longos e maior abrangência são essenciais para confirmar os efeitos positivos do alho e entender seu impacto em diferentes marcadores clínicos e laboratoriais em pacientes com artrite reumatoide.