



# Efeito da administração do *Allium sativum* sobre as alterações cardiovasculares de ratos *Wistar* com infarto do miocárdio.

Santiago, M.B.<sup>1</sup>; Nascimento, A.M.<sup>1</sup>; Couto, W.C.S.<sup>1</sup>; Oliveira Neto, W.N.<sup>1</sup>; Lessa, F.C.R.<sup>1</sup>; Franquini, J.V.M.<sup>1</sup>; Pinto, V.D.<sup>1</sup>; Andrade, T.U.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia, Centro Universitário Vila Velha, UVV, Vila Velha, ES, Brasil.

Recebido: 14/11/2008 - Aceito: 10/02/2009

## RESUMO

O alho (*Allium sativum*) apresenta várias ações benéficas ao sistema circulatório, tais como diminuição dos níveis de colesterol total, LDL-colesterol e da pressão arterial, além de efeito antioxidante. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração do *Allium sativum* sobre as alterações da hemodinâmica cardiovascular e estruturais macroscópicas do coração de animais com infarto induzido experimentalmente. Ratos *Wistar* foram tratados, previamente e após indução do infarto, com homogeneizado de alho na dose de 125mg/Kg/dia durante 21 dias, por via oral (uma semana antes e duas depois do procedimento de infarto). Os grupos controle passaram por cirurgia fictícia (SHAM). Os animais foram divididos em grupos controles e infartados com (SHAMT, INFT; respectivamente) ou sem (SHAM, INF; respectivamente) tratamento com alho. Houve redução da hipertrofia do ventrículo direito (INF=0,75±0,05 vs. INFT=0,61±0,03 mg/Kg; p<0,01), da área de infarto (INF=29,7±4,8% vs. INFT=20,4±1,4%; p<0,05) e regularização dos níveis de pressão arterial sistólica (PAS; INF=100±8 vs. INFT=127±7 mmHg; p<0,05) e média (PAM; INF=94±4 vs. INFT=110±6 mmHg; p<0,01) dos animais INFT comparados com os INF. Houve um menor número de animais mortos após o procedimento de infarto no grupo INFT em relação ao grupo INF (20%, n=2; 45,5%, n=5; respectivamente). Esses achados indicam que o alho tem um importante papel na prevenção e no controle de alterações cardiovasculares, uma vez que houve redução do número de mortes pós-infarto e melhor perfil cardiovascular dos animais INFT.

**Palavras-chave:** *Allium sativum*. Infarto do miocárdio. Hipertrofia cardíaca. Hemodinâmica cardiovascular.

**Autor correspondente:** Tadeu Uggere de Andrade - Departamento de Farmácia - Centro Universitário Vila Velha (UVV) - Rua Comissário José Dantas de Melo, 21, Boa Vista - CEP: 29012-770 - Vila Velha - ES, Brasil. - Telefone: (27) 3421-2072 - Fax: (27) 3421-2078. - E-mail: tadeu.andrade@uvv.br

## INTRODUÇÃO

As doenças do coração são responsáveis pela maior taxa de mortalidade no Brasil. Apesar de apresentarem uma redução nos últimos anos, ainda permanecem como a principal causa de morte no país (Mansur et al., 2001). De acordo com o Ministério da Saúde (2004) aproximadamente 285 mil pessoas morreram por alguma doença no aparelho circulatório, sendo que aproximadamente 87 mil morreram por doença isquêmica do coração.

O uso de plantas medicinais expandiu muito nos últimos anos, sendo que populações de vários países têm utilizado produtos e medicamentos naturais para manutenção da saúde (WHO, 2004). Os fitoterápicos podem promover efeitos clínicos benéficos quando utilizados como medicamentos alternativos e complementares (Niggemann & Grüber, 2003), e representam atualmente, uma movimentação financeira mundial de aproximadamente 22 bilhões de dólares (Yunes et al., 2001).

Um dos fitoterápicos que pode ser usado como terapia complementar é o alho (*Allium sativum*), pois apresenta vários efeitos benéficos às doenças do aparelho circulatório, tais como diminuição dos níveis de colesterol (Slowing et al., 2001), LDL-colesterol (Lau, 2006) e da pressão arterial (Al-Qattan et al., 2006). O alho também tem atividade antioxidante que inativa espécies reativas de oxigênio e aumenta enzimas celulares antioxidantes como a superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutatona-peroxidase e glutatona (Banerjee et al., 2002).

Banerjee et al. (2002) observaram que a administração diária, via oral, de 125, 250 e 500 mg/kg de alho homogeneizado com água destilada em ratos por 30 dias, promoveu menor dano causado pelo estresse oxidativo e menor mudança estrutural no miocárdio em corações isolados dos ratos que sofreram isquemia e posterior reperfusão.

Uma menor cardiotoxicidade também foi demonstrada por Mukherjee et al. (2003), além de uma diminuição da expressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), em ratos que foram tratados durante 30

dias com doses únicas diárias de 250 e 500 mg/kg de alho homogeneizado com água destilada, via oral, em comparação com ratos que não receberam alho, sendo que ambos os grupos foram tratados com o fármaco cardiotoxíco adriamicina.

Portanto, frente à evidência experimental da ação cardioprotetora do alho, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração do *A. sativum* sobre as alterações da hemodinâmica cardiovascular e estruturais macroscópicas do coração de ratos *Wistar* com infarto do miocárdio induzido experimentalmente.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais experimentais

Neste estudo foram utilizados ratos *Wistar* (*Rattus norvegicus albinus*) que foram ou não submetidos à cirurgia de ligamento da artéria coronariana esquerda, com peso inicial de aproximadamente 150-220 g, fornecidos pelo Biotério do Complexo Biopráticas do Centro Universitário Vila Velha – UVV.

Os ratos foram divididos em grupos experimentais de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 - Divisão dos ratos em grupos experimentais.

Grupo	Procedimento	Tratamento	n
SHAM	Cirurgia fictícia (não infartado)	Solução salina 0,9%	8
INF	Cirurgia de ligação da artéria coronariana esquerda (infartado)	Solução salina 0,9%	6
SHAMT	Cirurgia fictícia (não infartado)	<i>A. sativum</i> .	8
INFT	Cirurgia de ligação da artéria coronariana esquerda (infartado)	<i>A. sativum</i> .	8

Os ratos foram colocados em gaiolas semi-metabólicas, mantidas em sala com temperatura constante e ciclo claro/escuro de 12 horas de acordo com o recomendado pelos biotérios de pesquisa (FINEP). Recebiam água e ração *ad libitum*. A solução de *A. sativum* foi administrada por gavagem, diariamente. Os grupos não tratados recebiam administração diária, pela mesma via, do mesmo volume utilizado nos grupos tratados, contendo apenas o veículo (salina 0,9%). O tratamento foi feito por um período total de 21 dias utilizando dose de 125 mg/kg/dia de solução de *A. sativum*. Para que existisse efeito dos componentes do *A. sativum* já no momento agudo após o procedimento de infarto, a administração do *A. sativum* teve início uma semana antes do procedimento de infarto. Portanto, a administração de *A. sativum* iniciou-se sete dias antes e continuou 15 dias após indução do infarto.

### Preparação da solução de *A. sativum*

Para preparação da solução, a casca do alho foi retirada e este foi triturado até a obtenção de uma pasta,

que foi peneirada e pesada. Em seguida, adicionou-se água destilada a pasta. Preparou-se uma solução de 100 mg/mL, administrando a solução aos ratos por gavagem, sendo que a dose utilizada foi de 125 mg/kg/dia de *A. sativum*. Esta escolha foi baseada no estudo de Banerjee et al. (2002) que avaliou o efeito de doses de 125, 250 e 500 mg/kg de alho em coração de ratos com injúria isquêmica por reperfusão. Optou-se pelo uso de 125 mg/kg por representar a menor dose avaliada capaz de apresentar efeito sobre o perfil de peroxidação lipídica e antioxidantes endógenos.

### Procedimento de indução do infarto agudo do miocárdio

O procedimento cirúrgico adotado foi baseado nos trabalhos de Johns & Olson (1954) e de Selye et al. (1960). Os animais foram anestesiados com éter etílico (Cristália, Itapira-SP), em seguida foi feita uma toracotomia do lado esquerdo entre o terceiro e quarto espaço intercostal. O músculo peitoral foi separado e as costelas expostas. O coração foi, então, gentilmente exteriorizado. A artéria coronariana descendente anterior esquerda foi ligada aproximadamente a 3 mm distal à sua origem através do uso de fio de mononylon 6-0. Após o coração ter sido recolocado e o tórax fechado, através de uma ligadura em bolsa previamente preparada, os animais retornavam à respiração normal. O procedimento cirúrgico do infarto, após a abertura do tórax, durava no máximo 30 segundos. A ligadura coronariana assim realizada leva, na maior parte dos casos, a um infarto extenso da parede ântero-lateral do ventrículo esquerdo (Pfeffer et al., 1979). O grupo SHAM passou pelas mesmas etapas citadas acima sem a ligadura da artéria coronariana descendente anterior esquerda.

### Índice de mortalidade pós-cirúrgica

Foi avaliado pela medida do percentual de óbitos de animais até 48 horas após o procedimento de indução do infarto, sendo que a presença do mesmo foi comprovada pela análise macroscópica do coração, após a morte dos animais.

### Protocolo experimental

Os ratos foram submetidos aos procedimentos cirúrgicos e em seguida colocados em gaiolas individuais para observação. Após recuperação, os animais foram posicionados em gaiolas semi-metabólicas. Uma semana antes os ratos receberam tratamento prévio com *A. sativum* ou veículo. Duas semanas após o procedimento cirúrgico eles foram anestesiados para cateterização da carótida e registro hemodinâmico. Em seguida os animais foram sacrificados por meio de doses elevadas de anestésico (pentobarbital sódico, Hypnol, Cristália, São Paulo, Brasil) e o coração foi retirado, os VE e VD separados, além da identificação e mensuração da área infartada no caso dos animais dos grupos INF e INFT.

## Registros hemodinâmicos

Os registros de PAM, PAS, PAD e FC foram obtidos por meio de cateter implantado na artéria carótida. Os cateteres foram confeccionados utilizando-se um tubo de polietileno PE-50 (Clay Adams, Parsippany, NJ, EUA) de 15 cm de comprimento.

Sob influência anestésica do pentobarbital sódico (50 mg.kg<sup>-1</sup>, i.p., Hypnol®, Cristália, São Paulo, SP, Brasil), a artéria carótida foi dissecada e isolada e, em seguida, foi introduzida a extremidade do PE-50, previamente heparinizado (40 U/mL).

As medidas hemodinâmicas foram feitas conectando-se os animais (via cateter arterial) a um transdutor de pressão (Spectramed-Statham, P23XL, Santa Bárbara, CA, EUA) acoplado a um sistema de aquisição de dados biológicos (Biopac System, MP100, Santa Bárbara, CA, EUA).

## Avaliação da área de infarto e hipertrofia cardíaca

Ao final do protocolo experimental, os ratos foram sacrificados e o coração retirado e perfundido com solução salina (NaCl 0,9%) através do coto aórtico, por cerca de três minutos, para melhor retirada do sangue das câmaras cardíacas. Em seguida, o coração foi aberto e o ventrículo direito (VD) separado do ventrículo esquerdo (VE). O septo interventricular foi considerado parte do VE. O peso dos ventrículos foi corrigido pelo peso corporal (PC) para estimar a hipertrofia cardíaca (VE/PC e VD/PC). Nos corações dos ratos infartados (INF e INFT), a área infartada foi identificada macroscopicamente como a região de cicatriz. O VE contendo a área infartada foi posicionado em papel milimetrado, fotografado (Kodac EasyShare C613, 6.2 megapixels, São Paulo, SP, Brasil) e analisado, com mensuração da extensão da área infartada, por meio de um programa de análise de imagens (Moticam 2000; Motic Instruments Inc., BC, Canadá).

## Análise estatística

Os resultados foram apresentados como a média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M.). Para análise estatística dos valores basais de PAM e FC, peso corporal, dos valores de hipertrofia cardíaca e da extensão da área infartada, foi efetuada análise de variância de uma via (ANOVA). O teste *post-hoc* utilizado para cada caso foi o teste de Fisher para comparações múltiplas.

## RESULTADOS

### Análises hemodinâmicas

#### Pressão Arterial Média (PAM)

De acordo com os dados apresentados na Figura 1, pode-se observar que a PAM no grupo INFT (110 $\pm$ 6 mm Hg;  $p < 0,05$  em relação ao grupo INF) foi normalizada quando comparado ao grupo INF (94 $\pm$ 4 mm Hg;  $p < 0,01$  em relação aos animais controle), sendo que a pressão dos outros grupos não apresentou diferenças estatísticas significativas (SHAM=119 $\pm$ 5; SHAMT=111 $\pm$ 5 mm Hg).

#### Frequência Cardíaca (FC)

Não houve diferença estatisticamente significativa no parâmetro de FC basal entre os grupos experimentais (SHAM=378 $\pm$ 12 bpm; SHAMT=353 $\pm$ 7 bpm; INF=359 $\pm$ 15 bpm; INFT=367 $\pm$ 11 bpm).

#### Pressão Arterial Sistólica e Diastólica (PAS e PAD)

Houve aumento significativo da PAS do grupo INFT (127 $\pm$ 7 mm Hg;  $p < 0,01$ ) em relação ao grupo INF (100 $\pm$ 8 mm Hg;  $p < 0,01$  comparado com os animais controle), sendo que não houve diferença entre os grupos SHAM (134 $\pm$ 6 mm Hg) e SHAMT (131 $\pm$ 5 mm Hg). Com relação à PAD não foram observadas diferenças significativas entre os animais estudados (SHAM=105 $\pm$ 7; SHAMT=100 $\pm$ 3; INF=94 $\pm$ 7; INFT=100 $\pm$ 6 mm Hg), como mostra a Figura 2.

### Dados ponderais e avaliação da hipertrofia

Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de peso corporal inicial (PCI) e peso corporal final (PCF) entre os grupos experimentais (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores de peso corporal inicial (PCI) e peso corporal final (PCF) dos animais controles (SHAM) e infartados com (SHAMT; INFT) ou sem (SHAM; INF) tratamento com *A. sativum*.

Grupo	PCI (g)	PCF (g)
SHAM (n=8)	146 $\pm$ 2	258 $\pm$ 7
INF (n=6)	149 $\pm$ 3	258 $\pm$ 3
SHAMT (n=8)	152 $\pm$ 7	257 $\pm$ 9
INFT (n=8)	146 $\pm$ 6	253 $\pm$ 7

Os valores estão expressos como a média  $\pm$  E.P.M.

A análise dos valores da relação VD/PC demonstrou que o grupo INF apresentou hipertrofia direita (0,75 $\pm$ 0,05 mg/g;  $p < 0,01$ ) significativa quando comparado aos grupos controle (SHAM=0,6 $\pm$ 0,02; SHAMT=0,54 $\pm$ 0,03). O tratamento com *A. sativum* determinou a normalização deste parâmetro nos ratos INFT (0,61 $\pm$ 0,03;  $p < 0,01$  em relação aos ratos INF), Figura 3.

Não houve variação estatística significativa na relação VE/PC. (SHAM=2,08 $\pm$ 0,16; SHAMT=2,04 $\pm$ 0,08; INF=1,86 $\pm$ 0,11; INFT=1,95 $\pm$ 0,07), como mostra a Figura 3.

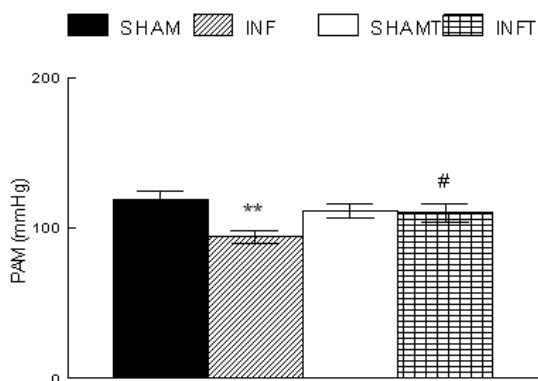


Figura 1. Pressão arterial média (PAM) basal dos animais controle e infartados com ou sem tratamento com alho.  
 \*\* $p < 0,01$  em relação aos animais controle (SHAM;  $n=8$  e SHAM T;  $n=8$ )  
 # $p < 0,05$  em relação aos ratos INF ( $n=6$ )

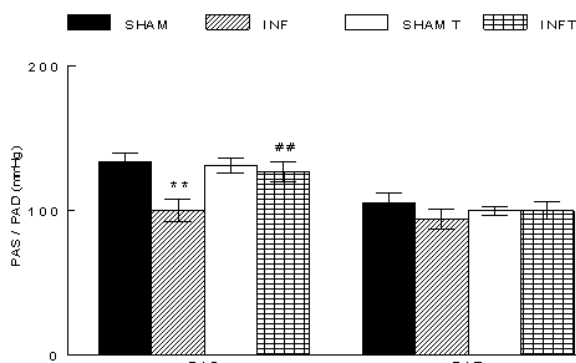


Figura 2. Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) basais dos animais controle e infartados, com ou sem tratamento com alho.  
 \*\* $p < 0,01$  em relação aos animais controle (SHAM;  $n=8$  e SHAM T;  $n=8$ )  
 ## $p < 0,05$  em relação aos ratos INF ( $n=6$ )

### Avaliação da área infartada

Na mensuração da extensão da área infartada pela análise de imagens, observou-se que o grupo INFT ( $20,4 \pm 1,4\%$ ;  $p < 0,05$ ) apresentou menor área em comparação ao INF ( $29,7 \pm 4,8\%$ ), como mostra a Figura 4. A Figura 5 apresenta registro de imagem típico do VE com as áreas infartadas, representativo dos grupos INF (A) e INFT (B).

### Índice de mortalidade pós-infarto

Vinte e um animais foram submetidos ao procedimento de ligadura da coronária esquerda. Destes, 10 foram submetidos previamente ao tratamento com alho e 11 receberam apenas solução salina 0,9%.

Entre os animais que receberam salina, cinco morreram até 48 h após a indução do infarto, o que representou 45,5% de mortalidade. Dos 10 animais que receberam alho apenas dois morreram após 48 h da indução do infarto, o que representou 20% de mortalidade.

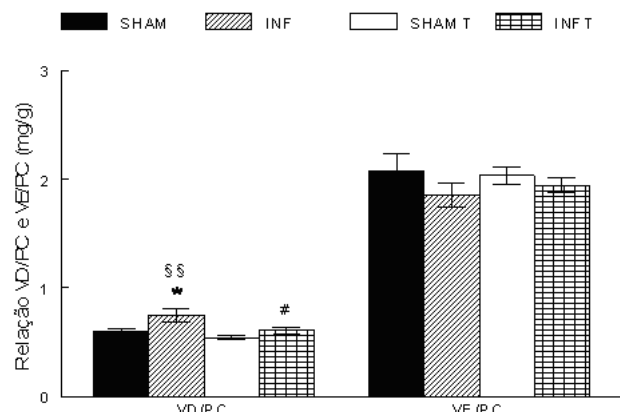


Figura 3. Estimativa da existência de hipertrofia ventricular direita e esquerda. Relação do peso do ventrículo direito (VD/PC) e do ventrículo esquerdo (VE/PC) com o peso corporal final dos animais controle e infartados, com ou sem tratamento com alho.

\* $p < 0,05$  em relação ao grupo SHAM ( $n=8$ )  
 §§ $p < 0,01$  em relação ao grupo SHAM T ( $n=8$ )  
 ## $p < 0,05$  em relação aos ratos INF ( $n=6$ )

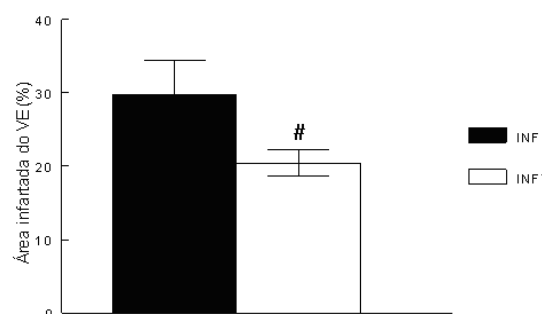


Figura 4. Extensão da área infartada (AI) do ventrículo esquerdo (VE) dos animais infartados com (INFT;  $n=8$ ) ou sem (INF;  $n=6$ ) tratamento com alho. Resultado expresso com percentual de AI em relação à área total do VE.  
 # $p < 0,05$  em relação aos ratos INF

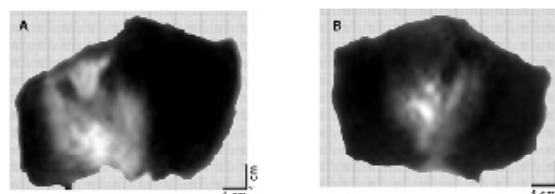


Figura 5. Foto representativa da área infartada dos grupos experimentais INF ( $n=6$ ) e INFT ( $n=8$ ). Painel A: área infartada dos animais INF ( $29,7 \pm 4,8\%$ ). Painel B: área infartada dos animais INFT ( $20,4 \pm 1,4\%$ ). Houve uma redução da extensão da área de infarto nos animais INFT em relação aos INF ( $p < 0,05$ ).

### DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi a verificação de que o tratamento com homogeneizado de *A. sativum* determinou uma redução da área infartada do VE, da hipertrofia ventricular direita e normalização dos parâmetros hemodinâmicos (PAM; PAS) de ratos infartados, além de

menor índice de mortalidade.

No processo de cicatrização do tecido cardíaco formado após uma isquemia, como por exemplo, no infarto agudo do miocárdio, o tecido lesado (cardíaco) modifica-se morfológicamente, sendo que as fibras comprometidas são substituídas por um tecido fibroso formador da cicatriz (St John Sutton et al., 2003). Esses e outros processos adaptativos objetivam manter a homeostasia cardiovascular dentro de limites de normalidade apesar da perda de massa contrátil (Stefanon et al., 1994).

Os dados referentes aos animais INF demonstraram a presença de mecanismos de adaptação pós-infarto, uma vez que foi observada redução da PAS, PAM e desenvolvimento de hipertrofia ventricular direita. Adicionalmente, a relação VE/PC não mostrou diferença entre os grupos experimentais, indicando hipertrofia ventricular esquerda do miocárdio remanescente dos ratos INF (Milanez et al., 1997; Mill et al., 1997), isto é, para manter a mesma relação VE/PC com aproximadamente 30% do VE tomado por tecido cicatricial fibroso, nitidamente menos pesado que o tecido muscular normal, a parte remanescente desta câmara cardíaca estaria hipertrofiada. Esses achados, indicam a presença de insuficiência cardíaca nos animais estudados.

Os ratos INF apresentaram hipertrofia ventricular (direita e esquerda) e redução da PAS, o que indicaria sobrecarga ventricular direita, secundária a hipertensão pulmonar e falência da bomba cardíaca esquerda. Dentre os processos de adaptação do miocárdio, que ocorrem com a evolução do infarto, está o uso da reserva diastólica através do aumento da eficiência do mecanismo de Frank-Starling, o que irá resultar em dilatação ventricular na medida em que ocorre consolidação do infarto. No entanto, o custo energético para as contrações produzidas em maior nível de estiramento é elevado para os miócitos, e, com o passar do tempo, essa sobrecarga leva ao alargamento adicional da câmara e hipertrofia do miócito remanescente (Klein et al., 1967; Anversa et al., 1985; Mill et al., 1990).

Stefanon et al. (1994), utilizando o mesmo procedimento de infarto do presente estudo, observaram sinais de insuficiência cardíaca em ratos com infarto experimental como: queda da pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE), aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) e aumento da pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD). Também foi observada uma alta correlação positiva entre o nível de PSVD e o grau de hipertrofia VD, já que o aumento da PDFVE determina sobrecarga pressórica na circulação pulmonar, induzindo aumento da carga sistólica do ventrículo direito.

Neste estudo não foram avaliadas as pressões das câmaras cardíacas, entretanto, a presença de hipertrofia ventricular direita, que se correlaciona positivamente com a PSVD (Stefanon et al., 1994), adicionada a queda na PAS são indícios de que os animais INF poderiam apresentar-se com falência cardíaca, pelo menos em fase inicial. O

tratamento com *A. sativum* determinou prevenção do desenvolvimento deste quadro nos animais INFT, haja vista que não apresentaram alterações da relação VD/PC, PAS e PAM em relação aos animais controle. Isto é, o aumento da PAS e possível aumento PSVE e redução PDFVE nestes animais, resultaria em menor sobrecarga pressórica ventricular direita e consequente redução da hipertrofia VD.

Com relação ao tamanho da área infartada, o resultado obtido poderia ser explicado pela redução do estresse oxidativo determinado pelo tratamento prévio com *A. sativum* e a sua continuidade após o procedimento de infarto. Banerjee et al. (2002) observaram que o alho diminui a peroxidação basal dos lipídeos e aumenta os antioxidantes endógenos (catalase miocárdica, superóxido dismutase, glutatona miocárdica), diminuindo assim os danos celulares, podendo, desta forma, diminuir a área de cicatrização. Adicionalmente, foi observado por Mukherjee et al. (2003) uma ação cardioprotetora do alho sobre o efeito cardiotoxíco induzido pela adriamicina, o que foi correlacionado com redução dos níveis de TNF- $\alpha$  e com a ação antioxidante do alho.

Durante a isquemia cardíaca gerada pelo o infarto do coração, o oxigênio molecular poderia passar por uma seqüência de reações de redução formando espécies reativas de oxigênio (ERO), como o ânion superóxido, radical hidroxila e, ainda, peróxido de hidrogênio. O dano celular por estas ERO ocorre a partir da sua interação com lipídios de membrana e algumas proteínas essenciais. O dano celular do miocárdio poderia, então, levar a uma depressão da função cardíaca e, ao mesmo tempo, depleção de antioxidantes endógenos como SOD, catalase, glutatona reduzida e glutatona peroxidase (Ferrari et al., 1991).

Alguns estudos tentaram elucidar os mecanismos pelos quais o alho reduz o estresse oxidativo. Vários compostos presentes no extrato aquoso de alho, como a S-alilcisteína e a alixina, são capazes de reduzir a peroxidação lipídica induzida pelo LDL-oxidado e, em consequência, reduzir o dano celular (Lau, 2006), o que acarretaria em menor depleção dos antioxidantes endógenos e consequente aumento de suas concentrações, o que contribuiria para reduzir ainda mais o estresse oxidativo.

Outro efeito que pode ajudar a explicar os resultados encontrados seria a capacidade de o alho exercer efeito inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA). No estudo realizado por Suetsuna (1998) foi observado que alguns peptídios contidos no extrato de alho têm capacidade de inibir a ação da ECA. Adicionalmente, Hosseini et al. (2007) ao tratar ratos diabéticos com alho observaram redução dos aumentos dos níveis de ECA quando comparados com ratos diabéticos não tratados. Assim, pode-se observar evidências de efeito inibitório do alho sobre o sistema renina-angiotensina.

Regulação para cima do sistema renina-angiotensina cardíaco é descrita em estados fisiopatológicos como o

infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca (Lindpaintner et al., 1993; Nio et al., 1995). Estudo realizado por Carroll et al. (1989) demonstrou que o processo adaptativo ventricular e a hipertrofia compensatória após o infarto podem ser atribuídos, pelo menos em parte, ao aumento local da produção de angiotensina II (ANG II). Além disso, vários trabalhos têm mostrado aumento da atividade da ECA no coração após o infarto (Hirsch et al., 1991; Busatto et al., 1997; Busatto et al., 1999) reforçando a idéia de aumento da influência da ANG II nos corações infartados, o que poderia contribuir, entre outros, para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca.

De fato, Busatto et al. (1997) e Mill et al. (2001) observaram aumento da atividade da ECA na região da cicatriz do ventrículo esquerdo em ratos infartados. Apesar de a ANG II ter um papel importante na reparação da área infartada e na formação do tecido fibroso (Sun & Weber, 1996), uma atividade da ECA exagerada poderia levar a um aumento dos níveis de ANG II, e redução dos níveis de bradicinina (vasodilatador), o que seria prejudicial para o tecido viável remanescente do VE.

Assim, um efeito inibidor da ECA por parte do extrato de alho, contribuiria para que não fossem gerados níveis exagerados de ANG II, os quais poderiam determinar redução do fluxo sanguíneo para a área infartada, além de induzir hipertrofia do tecido ventricular esquerdo remanescente. Esta redução dos níveis de angiotensina II (ANG II) ajudaria, portanto, a reduzir o tamanho da área infartada. A diminuição da ANG II poderia ter como consequência a redução da atividade da ECA nos ratos INFT por apresentarem uma região de cicatriz menor que a dos animais INF.

Desta forma, o conjunto das ações descritas acima, acarretaria em redução da área de infarto. Essa redução, por sua vez, pode ter determinado um menor uso da reserva sistólica e, conseqüentemente, menor dilatação ventricular, o que determinaria melhoria do perfil contrátil do tecido VE remanescente e redução da hipertrofia VD, contribuindo para a regularização dos níveis de PAS e PAM. Além disso, os efeitos do alho produzidos pelo tratamento prévio ao procedimento de infarto determinou redução do número de animais que morreram devido a este procedimento, indicando efeito cardioprotetor do alho.

Regulação para cima do sistema renina-angiotensina cardíaco é descrita em estados fisiopatológicos como o infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca (Lindpaintner et al., 1993; Nio et al., 1995). Estudo realizado por Carroll et al. (1989) demonstrou que o processo adaptativo a

Vale ressaltar que o efeito benéfico do alho sobre o infarto do miocárdio já foi reportado em outro o modelo experimental. Saravanan & Prakash (2004), avaliaram o efeito antioxidante do óleo essencial de alho sobre infarto do miocárdio induzido pelo isoproterenol. Foi observado que o óleo essencial de alho produziu uma reversão da redução de antioxidantes endógenos, tais como SOD,

catalase, glutatona peroxidase induzida pelo isoproterenol (Saravanan & Prakash, 2004). Portanto, nesse modelo de infarto o alho também foi capaz de reduzir a peroxidação lipídica e aumentar os níveis de enzimas antioxidantes, indicando ser a fração contida no seu óleo essencial importante para contribuir com este efeito. Deste modo, esse estudo e o presente trabalho demonstram efeito cardioprotetor do alho sobre o coração após infarto do miocárdio, independente do modelo experimental utilizado para avaliação.

Concluindo, os resultados deste estudo apontam que a administração prévia e pós-infarto de homogeneizado de *A. sativum* reduz a área infartada e normaliza os parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAM) e estruturais (VD/PC) em ratos infartados, o que indica que o alho tem um importante papel na prevenção e no controle de doenças cardiovasculares, uma vez que houve redução do número de mortes pós-infarto e melhoria no perfil cardiovascular nos animais INFT.

## AGRADECIMENTO

Este trabalho foi financiado pelo Centro Universitário Vila Velha - UVV e pela Fundação Nacional de Desenvolvimento do Ensino Superior Particular (FUNADESP).

## ABSTRACT

*Effects of consumption of Allium sativum on the cardiovascular abnormalities observed in Wistar rats following cardiac infarction.*

**Garlic (*Allium sativum*) has several beneficial effects on the cardiovascular system, such as reductions of the levels of total cholesterol, LDL-cholesterol and blood pressure, besides acting as an antioxidant. The aim of this study was to assess the effects of administering *Allium sativum* on changes in the cardiovascular hemodynamics and macroscopic structure that occur in the hearts of animals with experimentally induced cardiac infarction. Male *Wistar* rats were treated with homogenized garlic at a dose of 125mg/kg b.w./day for 21 days, given orally for one week before and two weeks after the procedure to induce myocardial infarction. The control group was subjected to a fictitious surgery (SHAM). The animals were divided into control and infarcted groups, treated (SHAMT, INFT) or untreated (SHAM, INF) with garlic. There were reductions in right ventricular hypertrophy (INF=0.75±0.05 vs. INFT=0.61±0.03 mg.kg<sup>-1</sup>; p<0.01) and infarcted area (INF=29.7±4.8 % vs. INFT=20.4±1.4 %; p<0.05) and regularization of the levels of systolic (SAP; INF=100±8 vs. INFT=127±7 mm Hg; p<0.05) and mean arterial pressure (MAP; INF=94±4 vs. INFT=110±6 mm Hg; p<0.01) in the INFT animals, compared to the INF**

**group. Fewer animals died after the cardiac infarction procedure in the group INFT than in INF (20%, n=2; 45.5%, n=5; respectively). These findings suggest that garlic can have an important role in the prevention and control of cardiovascular abnormalities, since there was a reduction in the number of post-infarction deaths and an improvement of the cardiovascular profile in the INFT animals.**

*Keywords:* *Allium sativum*. Myocardial infarction. Cardiac hypertrophy. Cardiovascular hemodynamics.

## REFERÊNCIAS

- Al-Qattan KK, Thomson M, Al-Mutawa'a S, Al-Hajeri D, Drobiova H, Ali M. Nitric oxide mediates the blood-pressure lowering effect of garlic in the rat two-kidney, one-clip model of hypertension. *J Nutr*. 2006;136(3):774-6.
- Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G. Left ventricular failure induced by myocardial infarction. I. Myocyte hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1985; 248:876-82.
- Banerjee SK, Dinda AK, Manchanda SC, Maulik SK. Chronic garlic administration protects rat heart against oxidative stress induce by ischemic reperfusion injury. *BMC Pharmacol*. 2002; 2:16.
- Busatto VCW, Cicilini MA, Mill JG. Increased angiotensina-converting enzyme activity in the left ventricle after infarction. *Braz J Med Biol Res*. 1997; 30:679-87.
- Busatto VCW, Cunha V, Cicilini MA, Mill JG. Differential effects of isoproterenol on the activity of angiotensin-converting enzyme in the rat heart and aorta. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32:355-60.
- Carroll EP, Janocki JS, Pick R, Weber KT. Myocardial stiffness and reparative fibrosis following coronary embolisation in the rat. *Cardiovasc Res*. 1989; 23:655-61.
- Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Cargnoni A, Pasini E, Visioli O. The occurrence of oxidative stress during reperfusion in experimental animals and men. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1991; 5:277-87.
- Hirsch AT, Talness CE, Heribert S, Paul M, Dzau VJ. Tissue specific activation of cardiac angiotensina converting enzyme in the experimental heart failure. *Circ Res*. 1991; 69:475-82.
- Hosseini SM, Shafiee SM, Baluchnejadmojarad T. Garlic extract reduces serum angiotensin converting enzyme (ACE) activity in nondiabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Pathophysiology* 2007; 14(2):109-12.
- Johns TNP, Olson BJ. Experimental myocardial infarction. I – A method of coronary occlusion in small animals. *Ann Surg*. 1954; 140:675-82.
- Klein MD, Herman MJ, Gorlin R. A hemodynamic study of left ventricular aneurism. *Circulation* 1967; 35:614-30.
- Lau BHS. Suppression of LDL oxidation by garlic compounds is a possible mechanism of cardiovascular health benefit. Significance of garlic and its constituents in cancer and cardiovascular disease. *J Nutr*. 2006; 136:765S-8S.
- Lindpaintner K, Lu W, Niedermajer N, Schieffer B, Just H, Ganten D, Drexler H. Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat. *J Mol Cell Cardiol*. 1993; 25:133-43.
- Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, César LAM, Ramires JAF. Trends in death from circulatory diseases in Brazil between 1979 and 1996. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 76(6):504-10.
- Milanez MC, Gomes MGS, Vassalo DV, Mill JG. Effects of captopril on interstitial, collagen in the myocardium after infarction in rats. *J Card Fail*. 1997; 3:189-97.
- Mill JG, Milanez MC, Busatto VCW, Moraes AC, Gomes MAS. Ativação da enzima conversora de angiotensina no coração após infarto do miocárdio e suas repercussões no remodelamento ventricular. *Arq Bras Cardiol*. 1997; 69:101-10.
- Mill JG, Milanez MC, Stefanon I. Fisiopatologia das alterações estruturais e funcionais do coração após infarto do miocárdio. In: Tibiriçá E, editor. *Fisiopatologia em medicina cardiovascular*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
- Mill JG, Stefanon I, Leite CM, Vassallo DV. Changes in performance of the surviving myocardium after left ventricular infarction in rats. *Cardiovasc Res*. 1990; 24:748-53.
- Ministério da Saúde. Indicadores de saúde: indicadores de dados básicos, 2004. [citado 2008 Abr. 01]. Disponível em: [http://portalsaude.gov.br/portalsaude/areacfm?id\\_area=186](http://portalsaude.gov.br/portalsaude/areacfm?id_area=186).
- Mukherjee S, Banerjee SK, Maulik M, Dinda AK, Talwar KK. Protection against acute adriamycin-induced cardiotoxicity by garlic: role of endogenous antioxidants and inhibition of TNF- $\alpha$  expression. *BMC Pharmacol*. 2003; 3:16.
- Niggemann B, Grüber C. Side-effects of complementary and alternative medicine. *Allergy*, 2003; 58(8):707-16.
- Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, Kanasaki M, Ina M. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest*. 1995; 95(1):46-54.
- Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher JS, Kloner RA, Braunwald E. Myocardial infarction size and

ventricular function in rats. *Circ Res.* 1979; 44:503-12.

Saravanan G, Prakash J. Effect of garlic (*Allium sativum*) on lipid peroxidation in experimental myocardial infarction in rats. *J Ethnopharmacol.* 2004; 94 (1):155-8.

Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mandell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rats. *Angiology* 1960; 11 (5):398-407.

Slowing K, Ganado P, Sanx M, Ruiz E, Tejerina T. Study of garlic extracts and fractions on cholesterol plasma levels and vascular reactivity in cholesterol-fed rats. *J Nutr.* 2001; 131(3):994-9.

Stefanon I, Martins MA, Vassallo DV, Mill JG. Analysis of right and left ventricular performance of the rat heart with chronic myocardial infarction. *Braz J Med Biol Res.* 1994; 27(11):2667-79.

St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, Goldman S, Plappert T, Braunwald E, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107(20):2577-82.

Suetsuna K. Isolation and characterization of angiotensin I- converting enzyme inhibitor dipeptides derived from *Allium sativum* (garlic). *J Nutr Biochem.* 1998; 9(6):415-9.

Sun Y, Weber KT. Angiotensin converting enzyme and myofibroblasts during tissue repair in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1996; 28(5):851-8.

WHO. World Health Organization. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva: WHO; 2004.

Yunes RA, Pedrosa RC, Cechinel Filho V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Quim Nova* 2001; 24(1): 147-52.