



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

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ESTUDO DA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE DO GENGIBRE,  
SUA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA**

Trabalho submetido por:  
**Raquel de Oliveira Neves Bettencourt de Medeiros**  
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2017





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

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ESTUDO DA APLICAÇÃO NA ÁREA DA SAÚDE DO GENGIBRE,  
SUA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA**

Trabalho submetido por:

**Raquel de Oliveira Neves Bettencourt de Medeiros**  
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por:

Prof. Doutora Margarida Maria de Mesquita Cabral de Moncada

Novembro de 2017



## **Agradecimentos**

Ao longo de todo o percurso acadêmico, existiram pessoas, que direta ou indiretamente foram indispensáveis e acima de tudo insubstituíveis. Sem estas, o percurso seria muito mais difícil, com muito mais dificuldade em ultrapassar os obstáculos.

Primeiramente à minha família, que me apoiou desde o primeiro dia, antes mesmo de entrar para o Instituto. Aos meus pais, Eduardo e Carla, que viram a filha mais velha sair de casa para ir para o outro lado do oceano, por me proporcionarem esta oportunidade única e às minhas irmãs que me viram sair de casa sozinha.

Acima de tudo aos meus avós Álvaro e São por me terem acolhido em sua casa durante os 5 anos que frequentei o Instituto, nunca me deixando faltar nada. Obrigada por me tratarem como uma filha mais do que como neta, por me ensinarem tanta coisa e por me proporcionarem momentos únicos ao longo destes 5 anos.

Aos amigos que me ouviram em momentos de tristeza e alegria, que me aconselharam, ajudaram, festejaram comigo, vibraram com boas notas e consolaram nas más notas, tanto os que deixei na minha terra natal como os que criei desde o primeiro dia de aulas.

Às orientadoras de estágio, tanto hospitalar como comunitário, que me orientaram e aconselharam tanto numa altura bastante difícil da minha vida.

A todos os colegas que passaram pelo meu percurso tanto na Farmácia de São Roque como no Hospital do Divino Espírito Santo, de onde criei amigos para a vida.

À minha orientadora de tese, Prof. Doutora Margarida Moncada, que me proporcionou este tema, e que me orientou mesmo que à distância, e estando disponível para cada dúvida surgida, de forma incansável.

Aos meus anjinhos da guarda, avô Álvaro e avó Lila, que primeiro fisicamente, mas depois espiritualmente me ajudaram a superar todos os obstáculos e a quem eu pedia e peço orientação todos os dias.



## Resumo

A utilização dos recursos naturais, para fins medicinais remonta aos primórdios da humanidade. Já em antigas civilizações, o Homem sentia a necessidade de expandir conhecimentos, explorando e estudando os benefícios dos recursos naturais, sendo a flora uma das principais fontes de recursos utilizadas. As plantas, utilizadas com o intuito de curar, prevenir e tratar doenças, mostraram-se um grande aliado da saúde do Homem ao longo dos tempos.

Por causa da sua composição rica em compostos fenólicos e terpenoides, o gengibre sempre terá sido utilizado para diversos fins medicinais, e cada vez mais se procuram mais alvos terapêuticos.

No entanto, na sua grande maioria, as plantas são utilizadas apenas com base no conhecimento popular, havendo por vezes pouca fundamentação científica sobre a eficácia e segurança das plantas utilizadas.

Algumas propriedades ao gengibre atribuídas são: Antioxidante, tendo em conta a sua abundância de compostos fenólicos e flavonoides na composição. Anti-inflamatória, tendo em conta a capacidade de bloquear diversos mecanismos de resposta inflamatória. Antibacteriana e antifúngica na medida em que ajuda na rutura da membrana citoplasmática destes microrganismos. Antidiabética, associado ao efeito hipoglímicante e de aumento da sensibilidade à insulina. Anti-helmíntica, associada à capacidade antioxidante, afetando os trofozoítos. Anticancerígena, comprovada por diversos estudos clínicos em diversos tipos de cancro. Antiemética na medida em que atua no trato gastrointestinal perifericamente, aumentando o tónus e a motilidade gástrica, e ainda o esvaziamento gástrico, através da sua ação anticolinérgica e antiserotoninérgica. Ação de combate à obesidade pela modificação da expressão enzimática nos marcadores de metabolismo lipídico e redução dos lípidos plasmáticos e teciduais entre outras influências. Hepatoprotetora na medida em que ajuda na recuperação dos danos hepáticos, atua a nível bioquímico e histopatológico.

Palavras-Chave: Gengibre, gingerol, fitoterápico, farmacologia





## **Abstract**

The use of natural resources for medicinal purposes goes back to the beginnings of mankind. Already in ancient civilizations, Man felt the need to expand knowledge, exploring and studying the benefits of natural resources, with flora being one of the main sources of resources used. The plants, used for the purpose of healing, preventing and treating diseases, have proved a great ally of human health throughout the ages.

Because of its composition rich in phenolic compounds and terpenoids, ginger has always been used for various medicinal purposes, and therapeutic targets are increasingly being researched.

However, for the most part, plants are used only on the basis of popular knowledge, and there is sometimes poor scientific basis for the efficacy and safety of the plants used.

Some attributes to the ginger assigned are: Antioxidant, taking into account its abundance of phenolic compounds and flavonoids in the composition. Anti-inflammatory, taking into account the ability to block various mechanisms of inflammatory response. Antibacterial and antifungal because it helps in the breakdown of the cytoplasmic membrane of these microorganisms. Antidiabetic, associated with hypoglycemic effect and increased in the insulin sensitivity. Anti-helminth, associated with antioxidant capacity, affecting trophozoites. Anticancer, proven by several clinical studies on several types of cancer. Antiemetic, in the measure that it acts in the gastrointestinal tract peripherally, increasing the tonus and the gastric motility, and also the gastric emptying, through its anticholinergic and antiserotonergic action. Action in the fight against obesity by modifying enzyme expression and markers of lipid metabolism and reducing the lipids in the plasma and tissues. Hepatoprotective, helping in the recovery of liver damage and acting at biochemical and histopathological levels.

Key-words: Ginger, gingerol, herbal remedy, farmacology.



**Índice Geral**

Agradecimentos.....	0
Resumo.....	1
Abstract .....	3
Índice Geral .....	5
Índice de Figuras .....	6
Índice de Tabelas.....	8
Índice de Abreviaturas .....	9
Introdução.....	11
Desenvolvimento.....	12
1. Caracterização .....	12
2. Composição química .....	14
2.1. Compostos voláteis .....	15
2.2. Compostos não voláteis .....	16
3. Propriedades farmacológicas.....	18
3.1. Antioxidante.....	19
3.2. Anti-inflamatório e Analgésico.....	23
3.3. Antimicrobiano .....	26
3.4. Antidiabético.....	32
3.5. Anti-helmíntico .....	34
3.6. Anticancerígeno .....	38
3.7. Antiemético.....	43
3.8. Anti-obesidade .....	46
3.9. Hepatoprotetor .....	49
Conclusão .....	50
Bibliografia.....	55

## **Índice de Figuras**

Figura 1 - Rizoma de Gengibre ( <i>Zingiber Officinale</i> Roscoe).....	14
Figura 2 - Sesquiterpenos presentes no gengibre. Adaptado de (Wohlmuth, 2008) .....	15
Figura 3 - Monoterpenos presentes no gengibre Adaptado de (Wohlmuth, 2008) .....	16
Figura 4 - Compostos não voláteis mais abundantes do gengibre. Adaptado de (Stoner, 2013).....	17
Figura 5 - Propriedades farmacológicas do gengibre. Adaptado de (Rahmani et al., 2014) .....	18
Figura 6 - A comparação do conteúdo de zingerona, 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol e 6-shogaol no gengibre fresco F; seco D; frito S; carbonizado C. Adaptado de (Li, Hong, Han, Wang, & Xia, 2016).....	22
Figura 7 - a) Conteúdo fenólico total (TPC) e (b) DPPH, (c) ABTS e (d) FRAP, atividade antioxidante de gengibre fresco, seco, frito e carbonizado. Os valores de cada representam significa $\pm$ SD ( n = 5). Amostras: F-gengibre fresco; D- seco; S- frito; C- carbonizado. Adaptado de (Li, Hong, Han, Wang, & Xia, 2016).....	22
Figura 8 - Correlação entre a atividade antioxidante medida por DPPH *, FRAP e fenóis totais. Adaptado de ( Li et al., 2016) .....	23
Figura 9 - Via Inflamatória do ácido araquidónico Adaptado de (Oliveira, 2014) .....	24
Figura 10 - concentração mínima inibitória de diferentes extratos de gengibre contra isolados bacterianos. Adaptado de (Gull et al., 2012).....	27
Figura 11 - Método de difusão do disco. Adaptado de (Machado & Gales, 2008).....	28
Figura 12 - Atividade antifúngica de DZ (dihidrozingeronona) contra fungos patogénicos transmitidos por alimentos; Os dados são expressos como a média (n = 3). As barras de erro indicam $\pm$ desvio padrão. Adaptado de (Kubra et al., 2013).....	30

Figura 13 - Efeito da concentração de DZ nos parâmetros bioquímicos de <i>A. Ochraceus</i> . Os dados são expressos como média (n = 3). As barras de erro indicam $\pm$ desvio padrão. Adaptado de (Kubra et al., 2013) .....	31
Figura 14 - Efeito do óleo essencial de gengibre (GEO) na produção de ergosterol a partir de <i>F. verticillioides</i> determinado por HPLC. O experimento foi realizado durante 14 dias de incubação sob agitação a 28 ° C (n = 4). C: grupo controle (inóculo livre de e adição de GEO). / P <0,05. Adaptado de (Ribeiro et al., 2013) .....	32
Figura 15 - Contagem de trofozoítos intestinais de controlo infetado e camundongos tratados. Adaptado de (Dyab et al., 2016) .....	35
Figura 16 - Contagem de cistos fecais de controlo infetado e ratos tratados. Adaptado de (Dyab et al., 2016) .....	35
Figura 17 - Taxas de mortalidade de cistos de <i>G. lamblia</i> expostos a diferentes concentrações do extrato de diclorometano de gengibre em diferentes momentos de exposição em comparação com controlos negativos e positivos in vitro. Adaptado de (Dyab et al., 2016) .....	36
Figura 18 - Percentagem de atividade in vitro de <i>A. galli</i> entre diferentes materiais utilizados. Adaptado de (Bazh & El-Bahy, 2013) .....	36
Figura 19 - - Diminuição percentual in vitro da atividade de <i>A. galli</i> entre diferentes materiais utilizados. Adaptado de (Bazh & El-Bahy, 2013) .....	37
Figura 20 - Alvos moleculares dos compostos do gengibre contra cancros do trato gastrointestinal. Adaptado de (Prasad & Tyagi, 2015) .....	42

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 – Top Mundial de Produção de Gengibre. Adaptado de (Sawe, 2017) .....	12
Tabela 2 - Taxonomia da família Zingiberaceae. Adaptado de (Stevens, 2017).....	12
Tabela 3 - Divisão da família Zingiberaceae. Adaptado de (Stevens, 2017) .....	13
Tabela 4 - Tabela Resumo .....	50

## Índice de Abreviaturas

<b>AINES</b> – Anti-inflamatórios não esteroides	<b>IC50</b> - Concentração Inibitória Máxima
<b>AcetilcoA</b> - Acetil Coenzima A	<b>iNOS</b> - Sintetase de óxido nítrico
<b>APC</b> - Aloficocianina	<b>IP-10</b> – Interferão 10
<b>ABTS</b> - Ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico)	<b>IL</b> – Interleucina
<b>Bcl.x</b> – Célula B do linfócito x	<b>JNK</b> – c-Jun N-terminal kinases
<b>BHA</b> - 2,3-terc-butil-4-hidroxianisol	<b>LH</b> - Hormona luteinizante
<b>BHT</b> - 2,6-diterc-butil-p-creso	<b>LXR</b> - Receptor X do fígado
<b>COX</b> - Ciclo-oxigenase	<b>LOX</b> - Lipoxigenase
<b>CTGF</b> - Fator de crescimento do tecido conjuntivo	<b>MDA</b> - Metilendioxi-amfetamina
<b>CDK-4</b> - Cinase dependente de ciclina 4	<b>MMP</b> - Matrix metaloproteinase
<b>CINV</b> - Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia	<b>MAPKs</b> - Proteína-quinases ativadas por mitógenos
<b>CAT</b> – Catalase	<b>MRSA</b> – S. aureus resistente à meticilina
<b>DMPD</b> - Dimetil-4-fenilendiamina	<b>MCP</b> - Metilciclopropeno
<b>DNA</b> – Ácido Desoxirribonucleico	<b>NK-1</b> - Neuroquinina
<b>EGFR</b> - Receptor do fator de crescimento epidérmico	<b>NF-Kb</b> - Fator nuclear kappa B
<b>FRAP</b> - Recuperação de fluorescência após o fotobranqueamento	<b>nm</b> – Nanômetros
<b>FSH</b> - Hormona Estimulante dos Folículos	<b>NO</b> – Óxido Nítrico
<b>GLUT4</b> – Transportador de glicose tipo 4	<b>OMS</b> – Organização Mundial de Saúde
<b>HMG COA</b> - 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A	<b>PG</b> - Prostaglandina
<b>HER2</b> - Fator de crescimento epidérmico humano Receptor 2	<b>PPARY</b> - Receptor ativado por proliferador de peroxisoma

**RNA** – Ácido Ribonucleico

**ROS** – Espécies reativas a oxigênio

**SREBP** - Proteína reguladora de elemento regulador de esterol

**SOD** – Superóxido Dismutase

**TGF** - Fator de transformação do crescimento

**TNBC** - Cancro de mama triplo negativo

**TBHQ** - terc-butilhidroquinona

**TNF** - Factor de necrose tumoral

**VLDL** - Lipoproteína de muito baixa densidade

**VIT B6** - Piridoxina



## **Introdução**

A utilização dos recursos naturais, para fins medicinais remonta aos primórdios da humanidade. Já em antigas civilizações, o Homem sentia a necessidade de expandir conhecimentos, explorando e estudando os benefícios dos recursos naturais, sendo a flora uma das principais fontes de recursos utilizadas. As plantas, utilizadas com o intuito de curar, prevenir e tratar doenças, mostraram-se um grande aliado da saúde do Homem ao longo dos tempos. (Jaradat et al., 2017; Rahmani, Al Shabrmi, & Aly, 2014; Sen & Chakraborty, 2017)

À medida que o conhecimento foi aumentando e a tecnologia evoluindo, a utilização da planta propriamente dita foi diminuindo e foi sendo substituída pela utilização de preparados fitoterápicos mais direcionados a cada tipo de problemas, e sucessivamente a medicamentos químicos substitutos, em que o efeito será mais elevado em relação aos naturais. No decorrer da última década, no entanto, a procura pelo natural sofreu um crescimento exponencial, e a procura pelas antigas propriedades medicinais das plantas também. (Sen & Chakraborty, 2017)

No entanto, na sua grande maioria, as plantas são utilizadas apenas com base no conhecimento popular, havendo por vezes pouca fundamentação científica sobre a eficácia e segurança das plantas utilizadas. (Sen & Chakraborty, 2017)

Uma dessas plantas muito utilizada na antiguidade e que nos dias de hoje tem vindo a ser novamente muito procurada pelas suas propriedades é o Gengibre. O gengibre possui uma longa história de utilização, tanto no ramo da culinária como no ramo da medicina. Está mencionado em textos sânscritos bem como na antiga literatura Budista, Árabe, Grega e Romana. (Bachmann, 2016; Rahmani et al., 2014)

A parte utilizada da planta é o seu rizoma, geralmente na forma de pasta, pó seco ou como aromatizante, tanto em bebidas, cerveja de gengibre ou vinho de gengibre, como em comidas doces ou salgadas. Na área da medicina destaca-se a sua utilização na Medicina Tradicional Chinesa, Ayurveda (Medicina Tradicional Indiana) e Fitoterapia Ocidental. Tradicionalmente o gengibre seria uma fonte de tratamento para problemas como a dispepsia, flatulência, cólicas, náuseas e vômitos, constipações, enxaquecas, distúrbios musculares e reumáticos. (Sen & Chakraborty, 2017; Stoner, 2013)

## Desenvolvimento

### 1. Caracterização

O gengibre (*Zingiber Officinale*), planta originária do Sudeste Asiático (Stoner, 2013), mas atualmente cultivada em diversos países tropicais e subtropicais como a Índia, Jamaica, África, China, Brasil, Austrália, Ocidente Asiático, entre outros, sendo o top de produção os apresentados na tabela apresentada a baixo.(Sawe, 2017; Stoner, 2013; Zambrano, 2015).

Tabela 1 – Top Mundial de Produção de Gengibre. Adaptado de (Sawe, 2017)

Top	País	Produção (milhões de toneladas)
1	Índia	0.683
2	China	0.390
3	Nepal	0.235
4	Indonésia	0.233
5	Nigéria	0.160

Pertence à Família *Zingiberaceae*, uma Monocotiledónea da ordem *Zingiberales*. Atualmente são conhecidos cerca de 52 géneros, perfazendo um total de aproximadamente 1100 espécies dentro desta Família (Stevens, 2017; Zambrano, 2015). A taxonomia completa da família está descrita na tabela 2

Tabela 2 - Taxonomia da família Zingiberaceae. Adaptado de (Stevens, 2017)

<b>Filo</b>	<i>Angiospermae</i>
<b>Classe</b>	Monocotiledónea (Liliopsida)
<b>Subclasse</b>	<i>Zingiberidae</i>
<b>Ordem</b>	<i>Zingiberales</i>
<b>Família</b>	<i>Zingiberaceae</i>

A família *Zingiberaceae* por sua vez subdivide-se em subfamílias. A constituição de cada uma das subfamílias e os géneros representativos de cada uma delas apresenta-se na tabela 3. O comumente chamado “gingibre” pertence ao género *Zingiber* da subfamília *Zingiberoideae*, mais propriamente o subgénero *Officinale*, que é o subgénero a que me vou referir ao longo do trabalho. (Prasad & Tyagi, 2015; Sawe, 2017; Stoner, 2013)

Tabela 3 - Divisão da família Zingiberaceae. Adaptado de (Stevens, 2017)

<i>Subfamília</i>	<i>Tribo</i>	<i>Géneros representativos</i>
<i>Zingiberoideae</i>	<i>Zingibereae</i>	<b><i>Zingiber</i></b> , <i>Boesenbergia</i> , <i>Curcuma</i> , <i>Hedychium</i> , <i>Kaempferia</i> , <i>Scaphochlamys</i>
	<i>Globbeae</i>	<i>Globba</i>
<i>Siphonochiloideae</i> ,		
<i>Alpinioideae</i>	<i>Alpinieae</i>	<i>Aframomum</i> , <i>Alpinia</i> , <i>Amomum</i> , <i>Elettaria</i> , <i>Etlingera</i> , <i>Hornstedtia</i>
	<i>Riedelieae</i>	<i>Riedelia</i>
<i>Costoideae</i>		<i>Costus</i> , <i>Tapeinochilus</i>
<i>Tamijioideae</i>	<i>Tamijieae</i>	<i>Tamijia ciliaris</i> , <i>Borneo</i>

Ao longo do trabalho são descritas informações apenas sobre a *Zingiber Officinale* foi primeiramente descrito, em 1807, pelo botânico inglês William Roscoe (1753-1813). O nome do género, *Zingiber*, deriva de uma palavra em sânscrito que significa em forma de “chifre” em referência às protuberâncias na superfície do rizoma. (Bachmann, 2016)

Apresenta-se como uma planta perene de rizoma subterrâneo ramificado que pode chegar a dimensões entre 3 e 16 cm de comprimento, 3 a 4 de largura e 2 cm de espessura, e uma cor que poderá ir de amarelado a acastanhado. Hastes podendo chegar ate 1,5 metros de altura, folhas lineares e lanceoladas, alternadas, lisas e de cor verde pálido. As suas flores são grandes, amarelas e esverdeadas. (Bachmann, 2016; World Health Organization, 1999)



Figura 1 - Rizoma de Gengibre (*Zingiber Officinale Roscoe*)

## 2. Composição química

Os constituintes químicos do gengibre são os responsáveis pelas suas características picantes e aromáticas, dado serem maioritariamente compostos fenólicos ou óleos essenciais. (An et al., 2016; Pattnaik, Kar, Kuanar, Sahu, & Mishra, 2016; Prasad & Tyagi, 2015; Saberi, Keshavarzi, Shirpoor, Gharalari, & Rasmi, 2017; Stoner, 2013)

Análises químicas do rizoma do gengibre mostram haver mais de 400 componentes diferentes na sua constituição, sendo os mais abundantes os hidratos de carbono (50 a 70%), lípidos (3 a 8%) (Prasad & Tyagi, 2015), compostos voláteis (1% a 3%), não voláteis e ainda menores quantidades de aminoácidos, fibras, cinzas, proteínas, fitoesteróis, vitaminas e minerais. Todos os compostos presentes têm a sua quantidade variada consoante a origem da planta ou até mesmo consoante a planta está no estado fresco ou seco. (Pattnaik et al., 2016; Prasad & Tyagi, 2015).

Os compostos voláteis, ou óleos essenciais são os compostos obtidos pela destilação a vapor do rizoma, responsáveis maioritariamente pelas características aromáticas, os não voláteis são então os compostos fenólicos, responsáveis pelas características picantes associadas ao gengibre. (Rahmani et al., 2014; Stoner, 2013).

## 2.1. Compostos voláteis

Na porção volátil do óleo do rizoma de gengibre encontra-se uma grande porção de hidrocarbonetos sesquiterpenos e uma pequena porção de hidrocarbonetos monoterpênicos e compostos oxigenados. Dentro dos sesquiterpenos, os mais abundantes são o zingibereno (35%), curcumeno (18%), farneseno (10%) e menores porções de bisaboleno, sesquifelandreno, cariofileno e zerumbona, mas a sua proporção pode variar consoante o local de produção ou qualidade do processo e materiais utilizados para a extração do óleo. Alguns destes compostos são visíveis na Figura 2. Compostos como o curcumeno podem surgir também pela oxidação do zingibereno ou do sesquifelandreno, em más condições de armazenamento ou de destilação, logo grandes proporções deste composto devem ser sinal de atenção. (An et al., 2016; Chagonda & Chalchat, 2016; Kasi, Anandaraj, A. Hatamleh, Albaqami, & Al-Sohaibani, 2017; Prasad & Tyagi, 2015; Stoner, 2013)

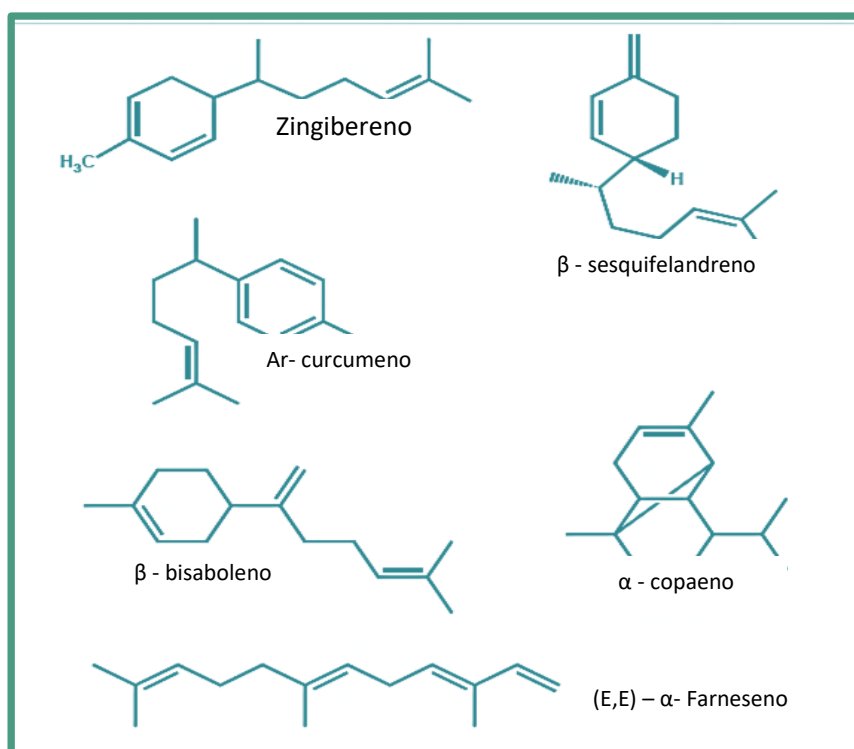


Figura 2 - Sesquiterpenos presentes no gengibre. Adaptado de (Wohlmuth, 2008)

Em menores quantidades, também é possível encontrar monoterpênicos (visíveis na figura 3) como o pineno, camfeno, 6-metil-5-hepten-2-ona, mirceno, felandreno, limoneno, 1,8-

cineol, linalol, borneol, terpineol, citrônolol, neral, geraniol, geranial, acetato de bornilo, 2-undecanona, acetato de citrônella, e acetato de geraniol no óleo essencial de gengibre. (An et al., 2016; Chagonda & Chalchat, 2016; Kasi et al., 2017; Prasad & Tyagi, 2015; Stoner, 2013)

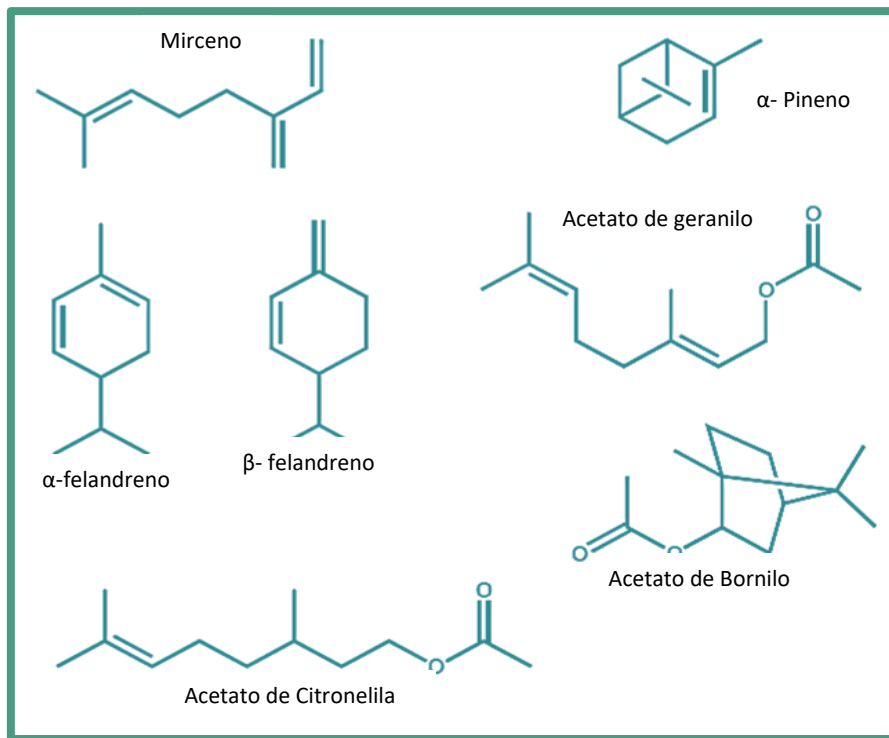


Figura 3 - Monoterpenos presentes no gengibre Adaptado de (Wohlmuth, 2008)

## 2.2. Compostos não voláteis

A componente não volátil do rizoma de gengibre é rico em compostos fenólicos, mais especificamente gingeróis em maiores concentrações, e seus derivados em menores concentrações. (An et al., 2016).

Os gingeróis são alcalonas fenólicas homólogas e o mais abundante é o 6-gingerol, mas é possível encontrar em concentrações mais baixas homólogos com o tamanho das cadeias a variar de n7 a n10. A estrutura geral do gingerol possível ser observada na Figura 4. (An et al., 2016; Stoner, 2013)

Relativamente aos derivados do gingerol, temos os shogaols, resultante da acidez e ainda do aumento da temperatura durante a desidratação do gingerol, ou a zingerona, inexistente no gengibre fresco, mas formado quando o mesmo é cozinhado. (An et al., 2016; Rahmani et al., 2014)

Os shogaols são os constituintes polifenólicos mais abundantes no rizoma de gengibre seco, e dentro destes o mais abundante é o 6-shogaol, resultado da acidificação e desidratação do 6-gingerol, podendo em concentrações proporcionais identificar-se shogaols referentes a cada cadeia de gingerol existente. A estrutura geral do shogaol pode também ser observada na Figura 4. (An et al., 2016; Stoner, 2013)

Outro derivado existente no rizoma de gengibre é o paradol, muito semelhante ao gingerol, mas resultante da hidrogenação do shogaol, cuja estrutura pode também ser vista na Figura 4. (Stoner, 2013)

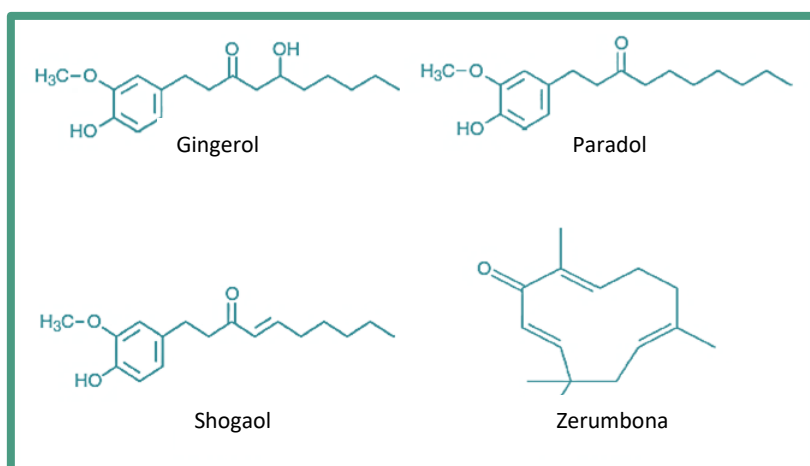


Figura 4 - Compostos não voláteis mais abundantes do gengibre. Adaptado de (Stoner, 2013)

Diversos outros derivados podem ser encontrados na raiz do gengibre, dependendo da origem, do processo de extração, do local e qualidade de armazenamento, temperatura, ph, humidade, entre outras variantes. Alguns destes compostos são, [4] -, [6] -, [8] - e

[10] gingerdiol, [6] - metilgingerdiacetato, gingerdionas, ácido [6] - gingersulfato, hexahidrocurcumina, e ainda, derivados do shogaol, derivados do gingerdiol, derivados do paradol, derivados das gingerdionas, diarilheptanóides, entre outros. (An et al., 2016; Kasi et al., 2017; Prasad & Tyagi, 2015)

### 3. Propriedades farmacológicas

Como foi dito anteriormente, a raiz de gengibre é conhecida por ser rica em propriedades farmacológicas, exploradas desde tempos remotos. Este trabalho servirá para desmistificar algumas dessas propriedades, ajudando a perceber os reais benefícios do consumo da raiz de gengibre.



Figura 5 - Propriedades farmacológicas do gengibre. Adaptado de (Rahmani et al., 2014)



### 3.1. Antioxidante

Compostos antioxidantes são responsáveis pela redução do stress oxidativo, e com isso neutralizam os radicais livres responsáveis pelo surgimento e/ou progressão de diversas doenças, como o cancro ou a aterosclerose. Apresentam tais propriedades por servirem eles mesmos de doadores de elétrons (Ansari, Ahmad, Khan, Fatima, & Khan, 2016; Godínez et al., 2017; Qadir, Shahzadi, Bashir, Munir, & Shahzad, 2017; Rahmani et al., 2014)

Os antioxidantes naturais são de origem vegetal e incluem vitaminas, compostos fenólicos e flavonoides, como flavonas, isoflavonas, flavonoides, antocianinas, cumarinas, catequinas e isocatequinas. (Si, Chen, Zhang, Chen, & Chung, 2018; Tohma et al., 2017). Cada vez mais são procuradas fontes de antioxidantes naturais para substituir os compostos sintéticos como o 2-terc-butil hidroxianisol (BHA), 2-terc-butil hidroxitolueno (BHT) e terc-butilhidroquinona (TBHQ), visto terem em alguns casos melhores propriedades antioxidantes, para além de serem mais seguros para a saúde, dado que os sintéticos têm sido retirados do mercado aos poucos devido a carcinogenicidade. (Godínez et al., 2017; Shawahna & Taha, 2017; Si et al., 2018; Tohma et al., 2017)

Tendo em conta a abundância de compostos fenólicos e flavonoides na composição do gengibre, é já de prever a sua ação antioxidante. Gingerol, paradol, zingerona e shogaol, são alguns dos constituintes mais abundantes no extrato de gengibre que apresenta propriedades antioxidantes. Estes apresentam único grupo hidroxilo na sua estrutura aromática e, portanto, são estruturalmente semelhantes aos compostos com propriedades antioxidantes conhecidas em que existe um grupo hidroxilo ligado ao anel aromático. Os grupos hidroxilos são os responsáveis pela propriedade antioxidante uma vez que atuam como agentes redutores e doadores de hidrogénio. Para além disso, os componentes do gengibre apresentam ainda cadeias de hidrocarbonetos com estruturas longas (com diversos tamanhos) e em alguns casos, ligações duplas entre carbonos que lhes conferem propriedades antioxidantes por aumentarem a capacidade de doar mais elétrons tornando-se mais fácil de oxidar.

Para avaliar a capacidade antioxidante do gengibre, são vários métodos a utilizar, desde o DPPH, o FRAP, o ABTS, CUPRAC

Tanto o método de Poder redutor férrico (FRAP) como método da capacidade antioxidante de redução cúprica (CUPRAC) medem o efeito antioxidante de uma substância no meio de reação através da capacidade redutora. No caso do FRAP avalia-se a capacidade de redução de íons férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ) a íons ferrosos ( $\text{Fe}^{2+}$ ). A capacidade antioxidante é medida pela absorvância da solução resultante. Quanto maior a absorvância, maior a capacidade redutora. No caso do CUPRAC, avalia-se a capacidade de redução de  $\text{Cu}^{2+}$  na presença neocuproína com formação de um complexo  $\text{Cu}^+$ , atingindo um pico de absorvância a 450nm. Um aumento na absorvância indica um maior poder antioxidante. (Li, Hong, Han, Wang, & Xia, 2016; Tohma et al., 2017)

Os métodos de N-dimetil-p-fenilenodiamina (DMPD), de 2,2-difenil-1-picrilidrazilo (DPPH) e de Ácido 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS) baseiam-se na atividade de eliminação de radicais livres. Ao contrário dos dois métodos anteriores, nestes quanto menor a absorvância da amostra maior a capacidade de eliminação de radicais livres DPPH e DPPH. No caso do método de DPPH, avalia-se a capacidade de redução do radical DPPH para difenil-picrilidrazina (DPPH-H). No caso do método de DMPD, avalia-se a formação de catiões radicais de DMPD com  $\text{FeCl}_3$  em meio ácido. No caso do método de ABTS, avalia-se a capacidade de formação de catiões radicais de ABTS com persulfato de potássio. (Li et al., 2016; Tohma et al., 2017)

É importante ter em conta que existem diversos solventes de extração utilizados, o que pode influenciar a quantidade dos compostos antioxidantes e a sua ação em extratos e óleos essenciais. De modo a abranger o máximo possível, e saber o quanto as variáveis podem influenciar a ação antioxidante, são referidas de seguida, informações sobre cada uma das variáveis.

Uma das variáveis que poderá influenciar a atividade antioxidante do gengibre é o solvente utilizado no processo de extração. Por exemplo, Qadir e ainda Godínez comparam cada um deles, a quantidade de polifenóis, flavonoides, e atividade antioxidante de extratos obtidos com os solventes, água, metanol, etanol e acetona. (Godínez et al., 2017; Qadir et al., 2017). Ambos apresentam o etanol a 80% como sendo solvente em que surge maior percentagem de polifenóis e de flavonoides.

Segundo Godínez, fatores físicos como a temperatura, tempo ou quantidade de amostra, podem influenciar na extração de compostos antioxidantes. A temperatura por exemplo,

mostrou-se um fator positivo quando se pretende extrair compostos antioxidantes. O tempo de extração não representa grande influência à libertação de compostos antioxidantes, assim como a quantidade de amostra. Independentemente do tempo ou quantidade de amostra, temperaturas de aproximadamente 90°C criam um cenário ótimo de extração de compostos antioxidantes. (Godínez et al., 2017)

Diversos são os estudos que utilizam os métodos referidos anteriormente para analisar a capacidade antioxidante do gengibre. Um facto que todos eles concluem é de que os resultados referentes a extratos de gengibre seco são sempre superiores aos de extratos de gengibre fresco, independentemente do método de análise utilizado como é possível observar nas figuras 6 e 7. Deste resultado chega-se a uma conclusão de que processos como o da secagem ou desidratação da raiz do gengibre alteram a sua composição com propriedades antioxidantes. (Guo, Wu, Du, Zhang, & Yang, 2014; Li et al., 2016)

Em todos os estudos analisados, os valores obtidos para a análise das propriedades antioxidantes equipararam extratos de gengibre a antioxidantes químicos conhecidos, usados como antioxidantes padrão. (Tohma et al., 2017). Outro facto observado em diversos dos estudos analisados foi de que a capacidade antioxidante mostrou-se dose dependente de uma forma geral para todos os métodos de análise e solventes utilizados. (Tohma et al., 2017)

Por fim, é importante realçar a relação direta entre a capacidade antioxidante e a composição total de polifenóis. Em diversos estudos, é possível observar que o aumento da capacidade antioxidante é sempre acompanhada pelo aumento do conteúdo polifenólico do extrato, como é possível analisar na figura 8.

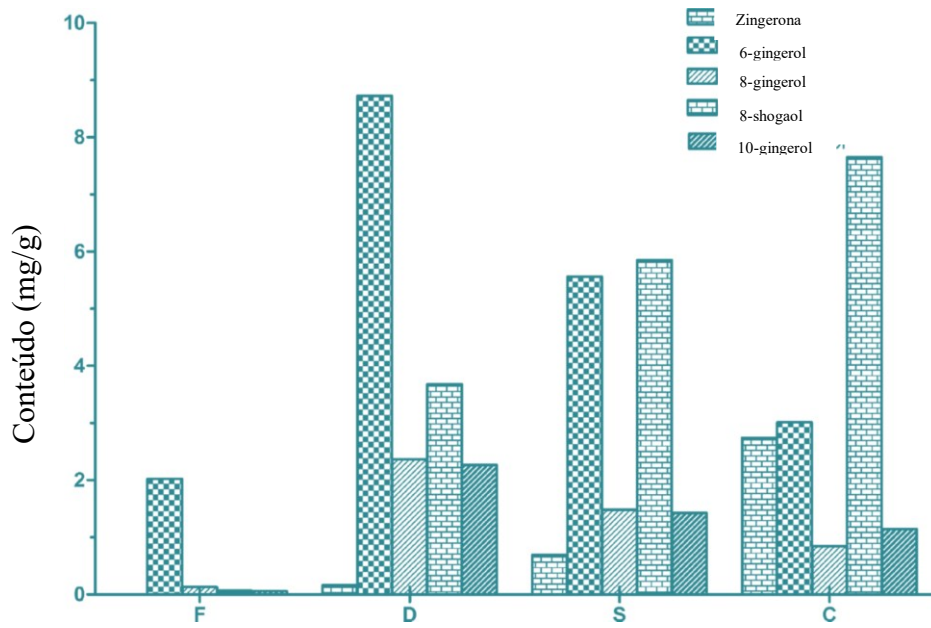


Figura 6 - A comparação do conteúdo de zingerona, 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol e 6-shogaol no gengibre fresco F; seco D; frito S; carbonizado C. Adaptado de (Li, Hong, Han, Wang, & Xia, 2016)

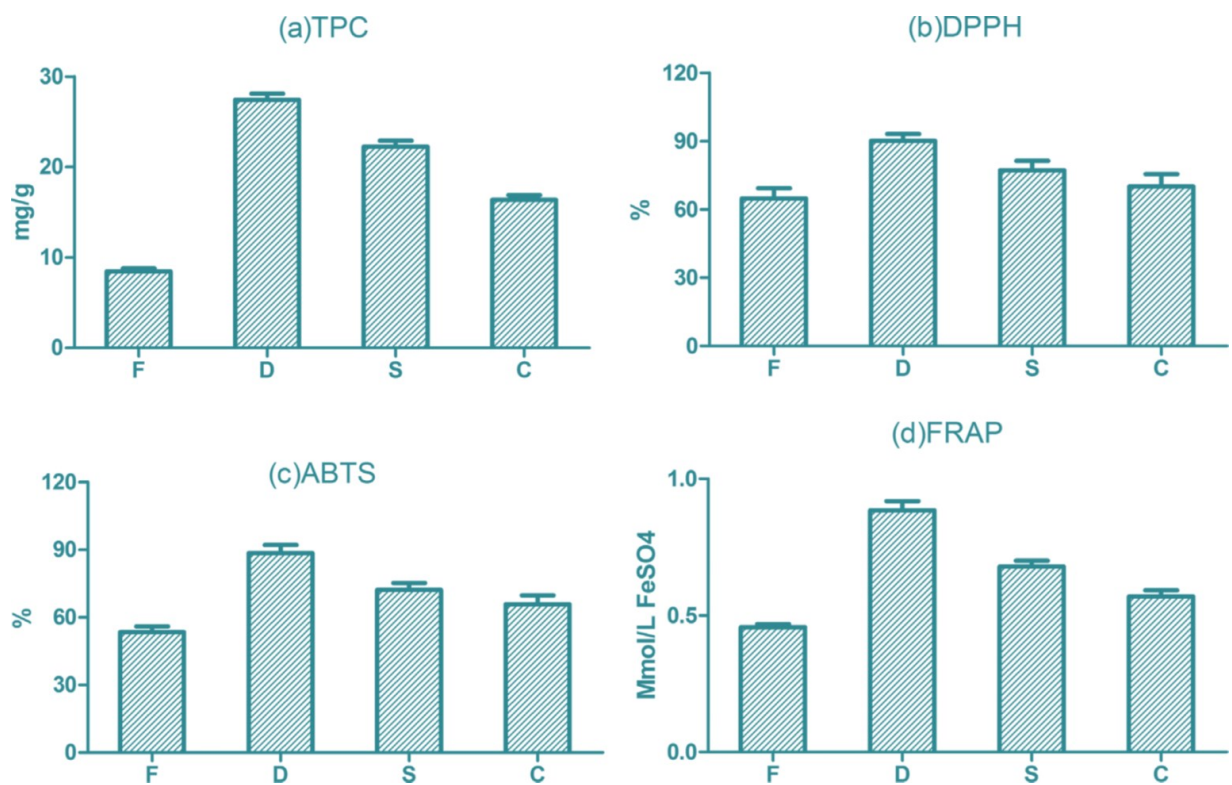


Figura 7 - a) Conteúdo fenólico total (TPC) e (b) DPPH, (c) ABTS e (d) FRAP, atividade antioxidante de gengibre fresco, seco, frito e carbonizado. Os valores de cada representam significa  $\pm$  SD (n = 5).

Amostras: F-gengibre fresco; D- seco; S- frito; C- carbonizado. Adaptado de (Li, Hong, Han, Wang, & Xia, 2016)

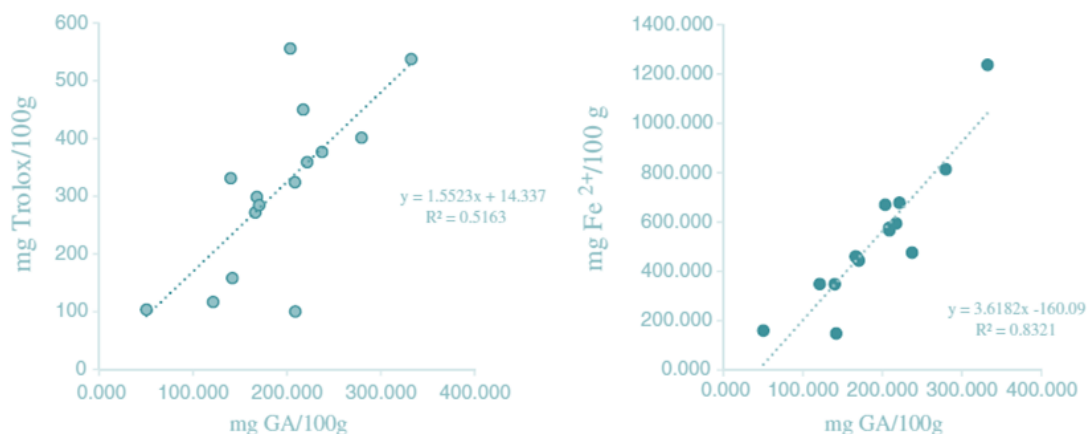


Figura 8 - Correlação entre a atividade antioxidante medida por DPPH \*, FRAP e fenóis totais. Adaptado de ( Li et al., 2016)

Guo aprofundou ainda mais a análise, e avaliou a capacidade antioxidante de diferentes compostos específicos presentes no gengibre seco e fresco. Neste, concluiu-se que o [6] - [8] - e [10] shogaol apresentam maior capacidade antioxidante do que [6] -, [8] -, e [10] gingeróis respetivamente. Guo justificou este resultado com o facto de que os shogaols apresentam cetonas insaturadas e cadeias carbonadas curtas. Para além disso, devido precisamente ao tamanho da cadeia carbonada, o [6] -gerol e o [6] -shogaol apresentam maior capacidade antioxidante do que os homólogos de cadeias superiores. (Guo et al., 2014).

### 3.2. Anti-inflamatório e Analgésico

O processo inflamatório é complexo, possui diversos mecanismos de resposta podendo os mesmos agir isoladamente ou em conjunto. A capacidade anti-inflamatória de um composto está associada à capacidade de bloquear ou minimizar um ou mais mecanismos de resposta inflamatória. (Rahmani et al., 2014)

O gengibre possui componentes que possuem capacidade de bloquear diversos mecanismos de resposta inflamatória, neste capítulo vai se descrever cada uma das respostas em que os compostos do gengibre atuam.

Tendo em conta que os mecanismos de dor estão muito intrinsecamente relacionados com os do processo inflamatório, o efeito anti-inflamatório dos compostos do gengibre estão acompanhados de efeito analgésico.

Uma das importantes vias inflamatórias é o metabolismo do ácido araquidônico, e nesta via a cascata do ácido araquidônico depende da oxidação do ácido, e é divisível em duas vias principais: a dependente da cicloxigenase (COX), responsável pela produção de prostaglandinas e tromboxanos e a dependente da lipoxigenase (LOX), responsável pela produção de leucotrienos como é possível observar na imagem seguinte.

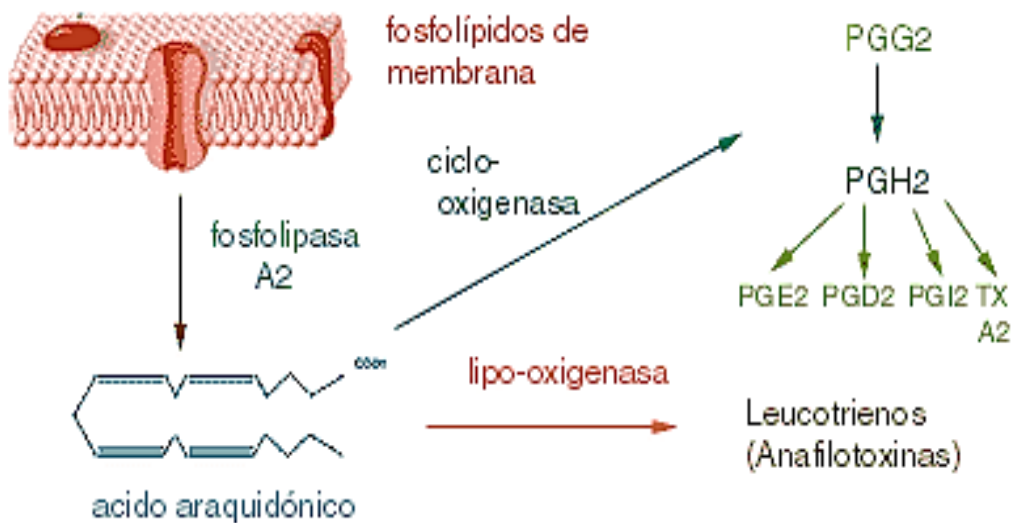


Figura 9 - Via Inflamatória do ácido araquidônico Adaptado de (Oliveira, 2014)

É nestas vias secundárias que entra o gengibre, compostos como o [6] gingerol, [10] -gerol, [6] - shogaol, [6] -gerol, [6] - gingerdiona, [10] -gingerdiona, [6] -acetylgingerol, [6] -dehidrogingerdiona, [10] -dehidrogingerdiona e dehidroparadol mostraram, inibir a cicloxigenase prostaglandina sintetase (COX-2), o que diminui a quantidade de

prostaglandinas libertadas no processo inflamatório, com IC50 (concentração inibitória) comparável com a da Indometacina. Para além desta ciclooxigenase também a ciclooxigenase-1 de ovina (COX-1) sofre inibição através do composto [8]-Paradol. (Ho, Chang, & Lin, 2013; Rahmani et al., 2014).

Existem ainda compostos ([6]-, [8] e [10]-gerenol, gingerdiona) que apresentam uma ação dupla, ou seja, atuam nas duas vias secundárias, ciclooxigenase e 5-lipoxigenase, levando à inibição da produção tanto de prostaglandinas, como tromboxanos e leucotrienos, levando a um bloqueio mais completo da resposta inflamatória. Para além de tudo, através do bloqueio da síntese de tromboxanos, surge uma outra propriedade, redução da agregação plaquetária, o que leva ao combate da formação de coágulos e a libertação de serotonina, levando a um efeito analgésico. Esta ação dupla compara-se aos esteroides utilizados como anti-inflamatório pela inibição da fosfolipase A2, inibindo, portanto, a libertação da camada fosfolipídica do próprio ácido araquidónico. Em comparação com os AINES, o gengibre tem a vantagem de não apresentar os efeitos adversos associados a este grupo farmacológico como por exemplo os problemas gastrointestinais. (Ahmad et al., 2015; Ho et al., 2013; Jafarzadeh et al., 2014; Rahmani et al., 2014)

Este facto faz com que a descoberta do efeito duplo seja bastante importante para o desenvolvimento de terapêuticas naturais, com efeitos secundários reduzidos. (Rahmani et al., 2014).

Estudos indicam ainda os efeitos de diversos compostos do gengibre sobre a expressão de fator quimiotático de macrófagos (MCP-1) e proteína ativada por interferão- $\gamma$  (IP-10), duas quimiocinas produzidas nos sinoviócitos humanos, e que são responsáveis pela migração de leucócitos para o tecido inflamado e redução na produção de proteoglicanos, o que ativa as metaloproteinases da matriz (MMPs), que catalisam a degradação da cartilagem, sintoma bastante presente em doenças como a osteoartrite ou a artrite reumatoide. Estes chegam a resultados que concluem que o gengibre inibe a secreção tanto de MCP-1 como de IP-10. (Jafarzadeh et al., 2014; Villalvilla et al., 2014)

Outro ponto de atuação do gengibre será a produção e secreção de citocinas. O gengibre irá inibir a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-8. (Rahmani et al., 2014). Esta inibição é feita através da inibição de vários genes responsáveis pela resposta inflamatória, incluindo os que codificam as citocinas, as quimiocinas ou a

enzima COX-2. No entanto, apesar de bloquear os genes e com isso inibir a síntese de todos estes compostos, a função das células apresentadoras de antígenos (APC) não é afetada e por isso o uso do gengibre pode ser útil na medida que trata a inflamação sem interferir com a criação de antígenos (Ho et al., 2013; Shariatpanahi et al., 2013)

Por fim, testou-se ainda a inibição da produção de óxido nítrico (NO), implicado na resposta inflamatória. Sabe-se que a óxido nítrico sintetase (iNOS) é a enzima responsável pela produção de NO e por isso está também implicada no processo inflamatório. Deste modo foi-se testar se compostos do gengibre seriam eficazes a inibir de algum modo esta enzima. Ho testou a ação de compostos como gingerol, shogaol, e zingerona e sua ação anti-inflamatória. Neste teste observou-se que todos os compostos foram capazes de inibir a produção de NO, através da redução da expressão de genes mediados por NF-Kb o que inibe parcialmente a atividade enzimática da iNOS. (Ho et al., 2013)

É preciso ter em atenção, assim como no capítulo anterior, ao efeito das alterações de fatores como a temperatura na eficácia terapêutica. Ho estudou precisamente a variação na temperatura e a ação anti-inflamatória do extrato de gengibre. Neste estudo observou-se teoricamente o aumento térmico poderia aumentar a capacidade anti-inflamatória com a inibição de TNF- $\alpha$ , PGE2 e NO, uma vez que há um acelerar da transformação de gingeróis em shogaols. No entanto, com o prolongar do tempo a temperaturas elevadas, a capacidade inibitória fica diminuída visto haver uma diminuição da produção de shogaols a partir dos 40 minutos de temperaturas elevadas (125 - 150 °C). Deste modo, conclui-se que para obter um extrato com capacidade anti-inflamatória máxima o cenário ideal será uma temperatura de aproximadamente 125°C durante 40 – 60 minutos. (Ho et al., 2013)

### 3.3. Antimicrobiano

A resistência medicamentosa é um problema grave nos dias de hoje, que aumenta de dia para dia levando a problemas graves em tratamentos por todo o mundo. Cada vez é mais importante investigar e controlar o uso de novos compostos medicinais sintéticos ou naturais, sendo que os naturais têm tendência apresentar menos efeitos adversos associados.

Diversos investigadores, associam propriedades antimicrobianas, antifúngicas e de prevenção ao crescimento de microrganismos ao gengibre e seus compostos.



De entre os compostos do rizoma de gengibre, os que são associados atividades a antibiótica e antifúngica são os sesquiterpenóides como o gingerol, e o shogaol, para além dos flavonoides de uma forma geral, sendo que, os sesquiterpenóides por constituírem uma fração maior da composição do gengibre, interferem em maior proporção nesta propriedade. (Gull et al., 2012; Rahmani et al., 2014).

A força da atividade antimicrobiana varia de acordo com o solvente de extração e de dissolução usado durante o todo o processo de investigação. Pela mesma lógica apresentada no capítulo da propriedade antioxidante, os compostos mais associados à propriedade antimicrobiana são os não voláteis, logo mais miscíveis em solventes orgânicos. Deste modo, um facto apoiado por diversos estudos é o de que extratos à base de etanol ou metanol apresentam normalmente atividade antimicrobiana significativamente superior a extratos aquosos. Um exemplo de estudo que observou este facto é o apresentado na imagem seguinte. (Gull et al., 2012; Qadir et al., 2017; Rahmani et al., 2014)

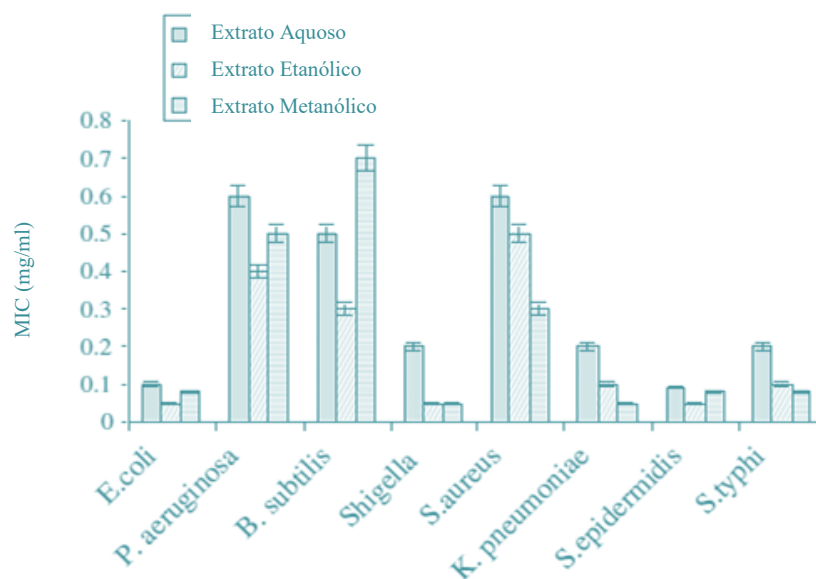


Figura 10 - concentração mínima inibitória de diferentes extratos de gengibre contra isolados bacterianos. Adaptado de (Gull et al., 2012)

De modo a avaliar a atividade antimicrobiana utilizou-se na maioria dos estudos o método de difusão do disco. Neste, o potencial antimicrobiano é determinado tendo em conta o

diâmetro do halo de inibição de crescimento de microrganismos, exemplificada na imagem seguinte.

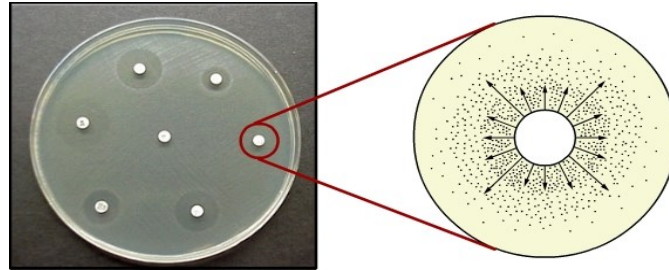


Figura 11 - Método de difusão do disco. Adaptado de (Machado & Gales, 2008)

Bactérias gram positivas e gram negativas foram testadas ao longo dos anos por vários investigadores, e chegou-se à conclusão de que qualquer um dos tipos de bactérias poderá ser sensível ao gengibre, no entanto, existe uma maior suscetibilidade por parte das bactérias gram positivas. Foram ainda testadas para além de bactérias, diversas estirpes de fungos. (Gull et al., 2012; Rahmani et al., 2014)

De entre as estirpes bacterianas, as mais estudadas são a *Escherichia Coli*, *Salmonella typhimorium*, *Bacillus subtilis*, *Helicobacter pylori* (associado a problemas como úlceras e cancro gástrico), *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhizopus*, *Colliform*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus viridians*, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida* e *Enterococcus faecalis*. Deste grupo, os mais suscetíveis dependem do solvente de extração utilizado, mas os maiores níveis de inibição estão normalmente associados a *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* e *Shigella*, dependendo do extrato utilizado. (Qadir et al., 2017; Rahmani et al., 2014; Raja et al., 2016)

Segundo Raja et al, existem mesmo estudos que indicam uma ação antimicrobiana superior à de antibióticos comercializados, como o cloranfenicol, a gentamicina contra microrganismos como *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus vulgaris*. Neste artigo há ainda referência a estudos que indicam atividade antimicrobiana contra MRSA. (Raja et al., 2016)

Assim como para as atividades anteriormente descritas, também a atividade antimicrobiana é afetada por fatores externos, como a apresentação do extrato, a temperatura ou o tempo. Estudos indicam que o aumento da temperatura de 5 a 15° C, bem como o tempo de armazenamento influenciam negativamente a ação antibacteriana, diminuindo os halos de inibição das amostras.

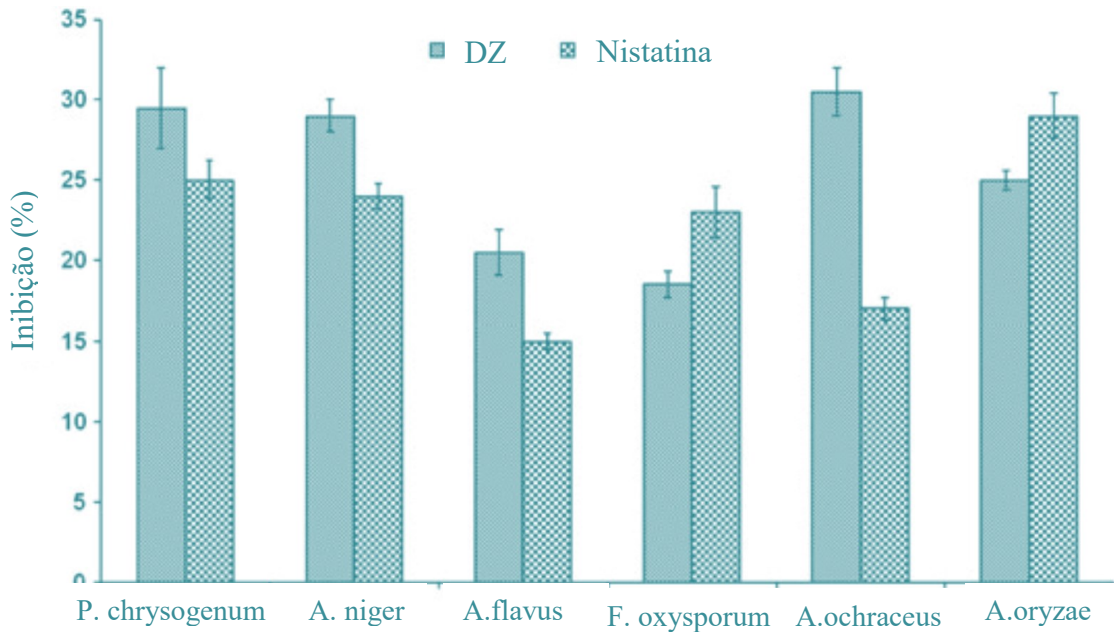
Segundo Ghasemzadeh et al, amostras de extrato de rizoma fresco apresentam atividade antibacteriana muito superiores a amostras de extrato de rizoma armazenados, apesar de manterem uma atividade superior a antibióticos comercializados como a gentamicina ou a ciprofloxacina. (Ghasemzadeh, Jaafar, & Rahmat, 2016)

Neste estudo avaliou-se também a atividade de um extrato armazenado durante 4 e 8 meses a uma temperatura de 15° C, e observaram que nestas condições a atividade antimicrobiana tornava-se nula para bactérias gram negativas, e muito reduzida para bactérias gram positivas. Concluindo-se assim que as bactérias gram positivas apresentam maior sensibilidade, e associa-se essa sensibilidade à composição da membrana celular. A diferença na membrana celular das bactérias gram positivas e gram negativas reside no facto de as bactérias gram negativas apresentarem uma membrana impermeável a solutos lipofílicos, uma vez que possuem lipopolissacarídeos, o que não se verifica nas bactérias gram positivas.

Segundo este estudo, a atividade antimicrobiana do gengibre estará associada a fitoquímicos e metabolitos secundários como os compostos fenólicos e flavonoides, como por exemplo os gingeróis e os shogaols. (Ghasemzadeh et al., 2016)

No grupo dos fungos, os mais testados são a *Candida Albicans*, *M. avium* e *M. tuberculosis*. (Qadir et al., 2017; Rahmani et al., 2014). Fungos como *Aspergillus flavus*, *Rhizopus solani*, *Aspergillus niger* e *Alternaria* também já foram testados, mas apresentaram resultados negativos, ou seja, não são sensíveis ao extrato de gengibre. (Kubra, Murthy, & Rao, 2013; Nerilo et al., 2016; Qadir et al., 2017; Rahmani et al., 2014; Ribeiro et al., 2013)

Autores descrevem uma atividade antifúngica equiparada a compostos como a nistatina ou o clotrimazol contra fungos como *A. Ochraceus*. (Kubra et al., 2013)



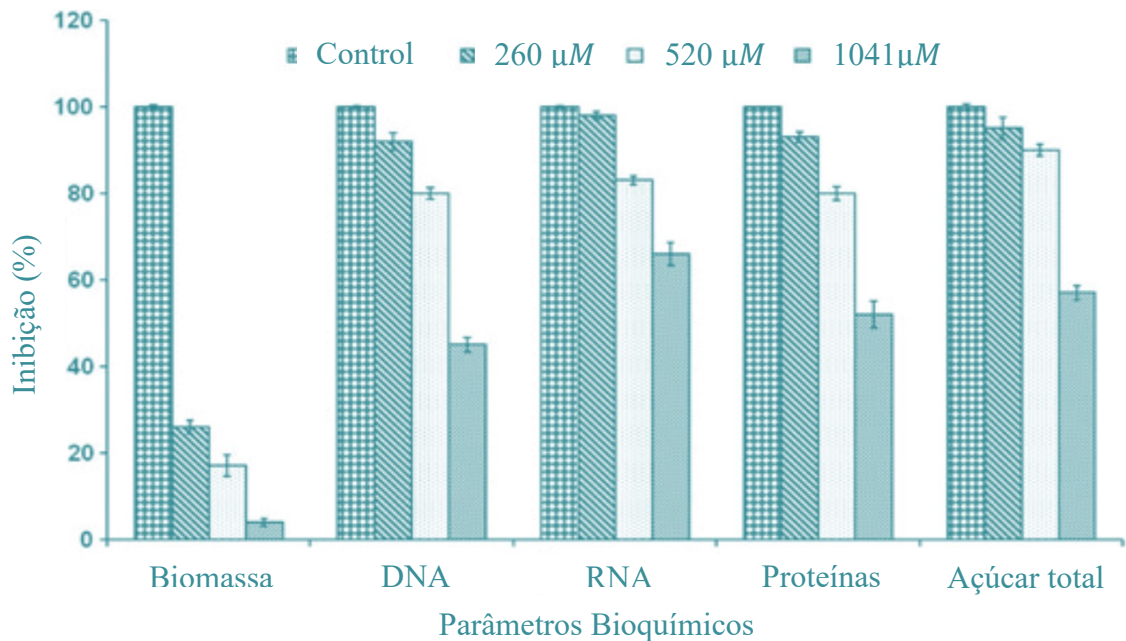
**Figura 12** - Atividade antifúngica de DZ (dihidrozingerona) contra fungos patogênicos transmitidos por alimentos; Os dados são expressos como a média (n = 3). As barras de erro indicam  $\pm$  desvio padrão.

Adaptado de (Kubra et al., 2013)

Assim como no caso da ação antibacteriana, a antifúngica também está associada aos metabolitos secundários, sendo que no caso de fungos, estes atuam provocando a rotura da membrana citoplasmática, granulação do citoplasma levando assim a uma inibição ou inativação das enzimas inter e extracelulares. Características como a presença de grupo hidroxilo ou ainda de uma ligação dupla conjugada ao anel aromático, já mencionadas anteriormente para a atividade antioxidante são também responsáveis pela ação antifúngica. (Kubra et al., 2013)

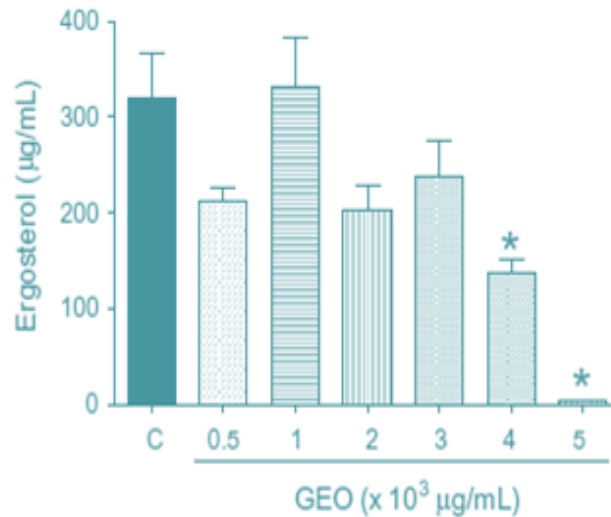
Investigadores testaram a ação antifúngica do rizoma de gengibre e tentaram-na correlacionar com a sua ação bioquímica. Por exemplo, a dihidrozingerona, composto fenólico presente no rizoma de gengibre, tem a sua concentração diretamente proporcional ao aumento da atividade antifúngica em diversos fungos, modificando as composição de DNA, proteínas, açúcares e RNA dos mesmos, retardando o seu crescimento, observável nos resultados apresentados na figura seguinte. Esta relação pode ser sustentada pelo facto dos compostos fenólicos interagirem com as proteínas através das pontes de hidrogénio e iões, interferindo com a atividade enzimática e assim com a

síntese da parede celular, inibindo a formação e crescimento fúngico ou até mesmo podendo levar a um processo apoptótico das células. (Kubra et al., 2013)



**Figura 13** - Efeito da concentração de DZ nos parâmetros bioquímicos de *A. Ochraceus*. Os dados são expressos como média (n = 3). As barras de erro indicam  $\pm$  desvio padrão. Adaptado de (Kubra et al., 2013)

A atividade antifúngica e anti-aflatoxigênica do óleo essencial por sua vez representa também um ramo a ser explorado intensamente. Este possui capacidade de inibir também diversos fungos, como o *Fusarium verticillioides* ou o *Aspergillus flavus*. No caso do óleo essencial, a atividade antifúngica deve-se à hidrofobicidade do mesmo, que provoca a perda de integridade da membrana celular e consequente vazamento de material celular. Para além disso, provoca a redução de produção de ergosterol, um composto com efeitos hormonais e estruturais para as células de fungos e leveduras, como é possível observar na figura seguinte. Com o déficit de ergosterol, ocorrem distúrbios osmóticos, afetando também o crescimento do fungo. (Nerilo et al., 2016; Ribeiro et al., 2013) por fim é importante também referir a capacidade de inibição da produção de aflatoxinas, muito importante para o controle de pragas agrícolas e saúde humana, através do efeito antioxidante que inibe o stress oxidativo. (Nerilo et al., 2016)



**Figura 14** - Efeito do óleo essencial de gengibre (GEO) na produção de ergosterol a partir de *F. verticillioides* determinado por HPLC. O experimento foi realizado durante 14 dias de incubação sob agitação a 28 ° C (n = 4). C: grupo controle (inóculo livre de e adição de GEO). / P <0,05. Adaptado de (Ribeiro et al., 2013)

### 3.4. Antidiabético

A diabetes é caracterizada por ser um dos transtornos metabólicos mais dispersos pelo mundo. É uma doença grave causada maioritariamente por anomalias na metabolização de hidratos de carbono causadas por insensibilidade ou falta de produção de insulina por partes dos órgãos alvo. (Rahmani et al., 2014)

Vários são os estudos que atribuem características hipoglicemiantes ao gengibre. Estudos efetuados em diversos modelos animais e in vitro demonstram os efeitos do gengibre neste problema.

Wang et al, relata diversos estudos efetuados com extrato aquoso de gengibre em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. Em todos os estudos, a ingestão do extrato aquoso de gengibre levou a um aumento substancial dos níveis de insulina e redução dos níveis séricos de glicose, colesterol e triglicéridos. (Wang, Ke, Bao, Hu, & Chen, 2017)

Esta redução dos níveis de glicose no sangue associa-se a um aumento da atividade das enzimas glicolíticas o que ajuda na degradação metabólica da glicose e formação de piruvato. (Wang et al., 2017)

Para além disso, nestes estudos os ratos diabéticos alimentados com extrato de gengibre, apresentavam teores proteicos na urina bastante diminuídos, mantiveram o peso corporal durante o tratamento e diminuíram a ingestão de água e frequência urinária. Estes resultados, realçam as propriedades hipocolesterolémicas e hipolipemiantes e de combate a complicações diabéticas. (Wang et al., 2017)

Oludoyyin e Adegoke relataram ainda um outro estudo, em que foram administrados dois extratos de gengibre diferentes um com metano e outro com acetato de etilo. O primeiro à semelhança do que foi dito anteriormente, reduziu os níveis de frutose, peso corporal, glicémia e insulina. Já no segundo extrato, não ocorreram alterações significativas, mas uma substancial redução dos níveis lipídicos e do peso corporal. (Oludoyin & Adegoke, 2014)

A única justificação para esta diferença é a diferença na concentração de (6)-gingerol, que se encontra mais elevada no extrato de metanol do que no extrato de acetato de etanol, o que leva a concluir que a intensidade da ação está diretamente associada à concentração deste composto. (Oludoyin & Adegoke, 2014)

Muitos especialistas associam o processo inflamatório à diabetes mellitus tipo 2. Como foi falado no capítulo das propriedades anti-inflamatórias, o gengibre atua suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias relacionadas com macrófagos e ainda pela inibição da produção de óxido nítrico. Através desta inibição, há um controlo da inflamação e com isso, uma melhoria na resistência à insulina.

Tal facto é sustentado por diversos estudos, em que a sensibilidade à insulina foi estudada em ratos alimentados com alto teor de hidratos de carbono com associação à ingestão de extrato de rizoma de gengibre. Em todos os estudos, observou-se a melhoria da sensibilidade à insulina nos ratos em que foi administrado o gengibre. Este efeito protetor na diabetes deve-se ao facto do gengibre inibir o stress oxidativo, através da estimulação da SOD, da catalase, da glutathione peroxidase e da GSH, e estas estarem implicadas na patogénese da diabetes, e da produção de enzimas antioxidantes por ser antioxidante. (Liu et al., 2017; Semwal, Semwal, Combrinck, & Viljoen, 2015; Wang et al., 2017)

Outra via de atuação do gengibre que leva a um aumento da sensibilidade à insulina, é a inibição das enzimas como a glucosidade ou a amílase, que são responsáveis pela hidrólise dos hidratos de carbono. Ao inibir este processo, há uma menor absorção dos hidratos de carbono no intestino, para além de um aumento da sensibilidade à insulina, o que leva a um melhor efeito anti hiperglicémico. (Liu et al., 2017; Ota & Ulrich, 2017)

Por fim, uma outra via de atuação do gengibre reside na capacidade de aumentar a distribuição superficial da proteína GLUT 4, comprovada por estudos em que se verificou uma maior absorção da glicose em células musculares L6 após administração de extrato de gengibre. (Semwal et al., 2015; Srinivasan, 2017)

### 3.5. Anti-helmíntico

Diversas são as doenças resultantes de infeções por parasitas em todo o mundo. Desde doenças gastrointestinais agudas ou crónicas, ascaridíase, malária, amebíase filarirose, doença de Chagas, leishmaniose e doença do sono Africano (tripanossomíase) entre outras. São também diversos os fármacos utilizados para o combate destes diferentes tipos de infeções, que podem ser provocados por muitos parasitas diferentes. No entanto, estes fármacos estão geralmente associados a numerosos efeitos adversos, incluindo mutagénicos ou carcinogénicos. (Dyab, Yones, Ibraheim, & Hassan, 2016; El-Bahy & Bazh, 2015)

Outro problema muito associado a fármacos antiparasitários é a resistência aos mesmos por parte dos parasitas. Cada vez mais cresce a necessidade de recorrer a terapêuticas alternativas, de modo a chegar a resultados positivos tanto a nível de efetividade como de redução de efeitos adversos. Um dos caminhos possíveis de seguir é o da utilização de plantas. (Dyab et al., 2016; El-Bahy & Bazh, 2015)

Por exemplo, no combate à *Giardia* e cistos associados, causadores de diarreias agudas e crónicas graves, o extrato diclorometano de gengibre mostrou-se bastante efetivo quando comparado com antiparasitários como o metronidazol. A ação antiprotozoária do extrato de gengibre, está intrinsecamente associada com a sua capacidade antioxidante, o que afeta os trofozoítos, levando à desintegração do protozoário. (Dyab et al., 2016)



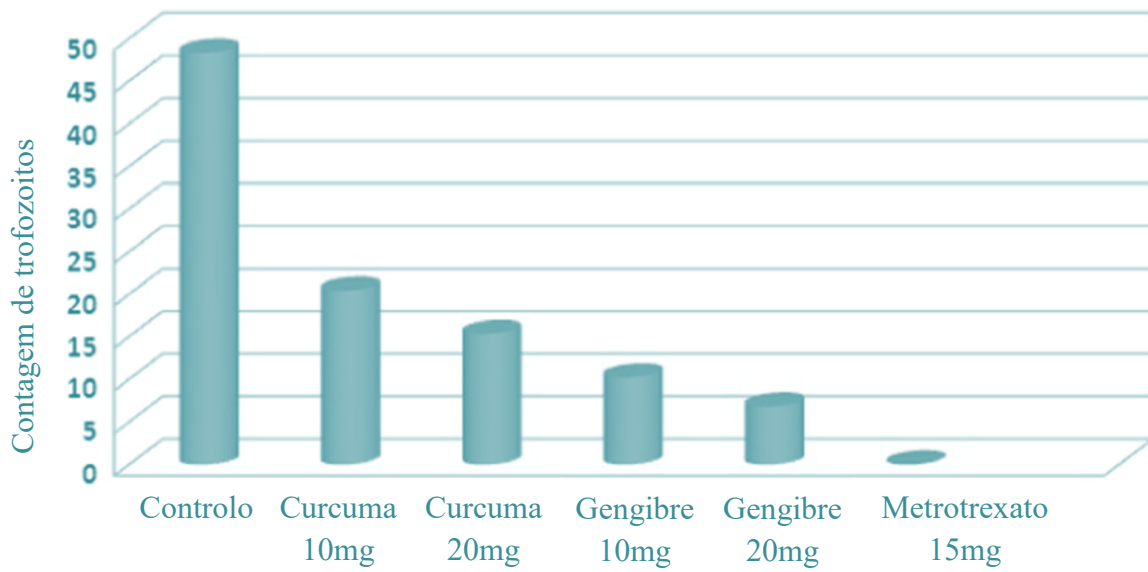


Figura 15 - Contagem de trofozoítos intestinais de controlo infetado e camundongos tratados. Adaptado de (Dyab et al., 2016)

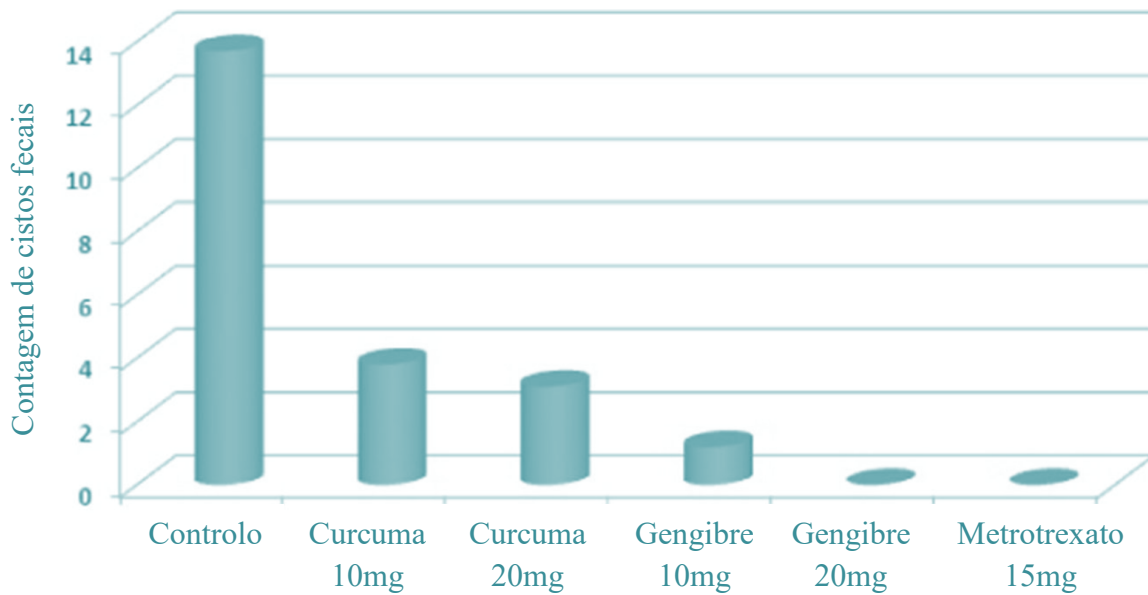


Figura 16 - Contagem de cistos fecais de controlo infetado e ratos tratados. Adaptado de (Dyab et al., 2016)

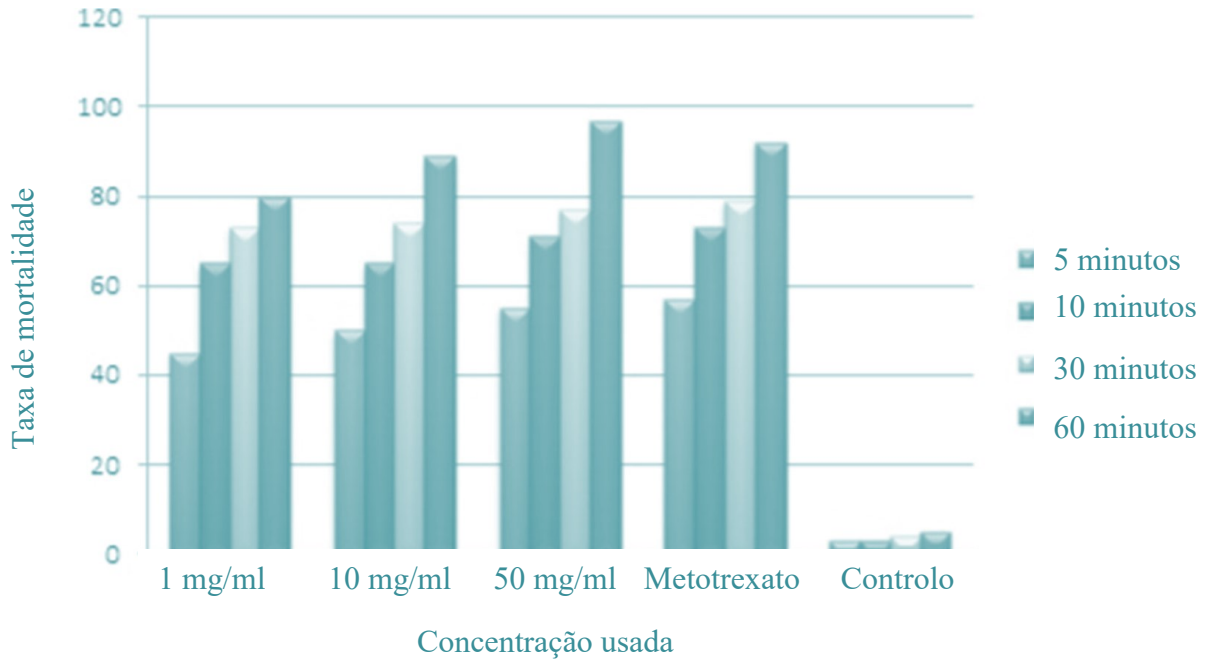


Figura 17 - Taxas de mortalidade de cistos de *G. lamblia* expostos a diferentes concentrações do extrato de diclorometano de gengibre em diferentes momentos de exposição em comparação com controlos negativos e positivos in vitro. Adaptado de (Dyab et al., 2016)

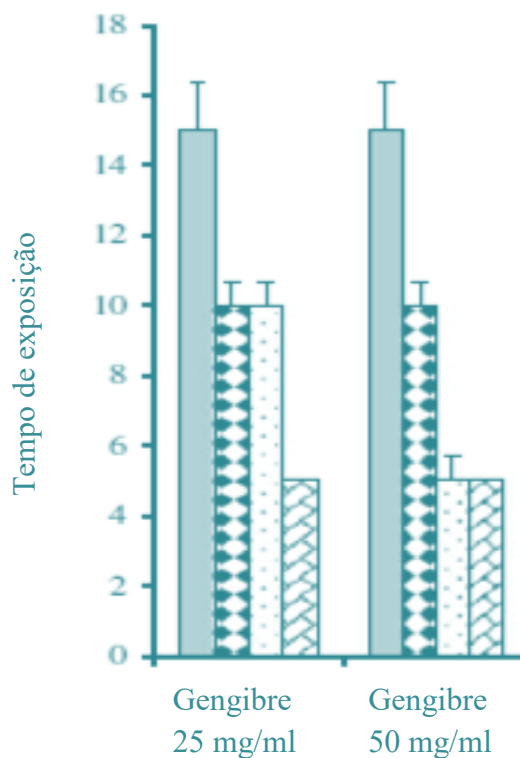


Figura 18 - Percentagem de atividade in vitro de *A. galli* entre diferentes materiais utilizados. Adaptado de (Bazh & El-Bahy, 2013)

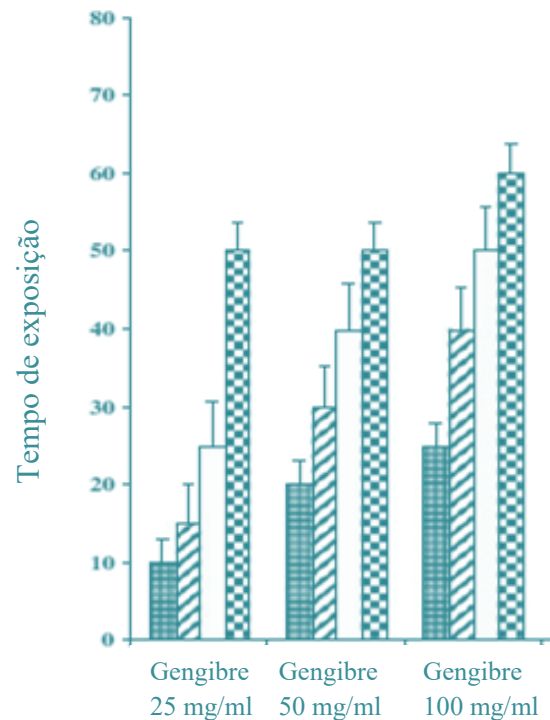


Figura 19 - - Diminuição percentual in vitro da atividade de *A. galli* entre diferentes materiais utilizados.

Adaptado de (Bazh & El-Bahy, 2013)

El Bahy relaciona a atividade anti-helmíntica do extrato de gengibre aos metabolitos secundários, principalmente os alcaloides, e ao efeito hipoglicemiante já desenvolvido anteriormente, uma vez que a glicose e os carboidratos representam a principal fonte de energia para parasitas como os cestodes e os trematodas, e vêm as suas concentrações diminuídas na presença de extrato de gengibre. (Bazh & El-Bahy, 2013; Lin et al., 2014). A presença de extrato de gengibre vai alterar o pH do meio, interfere com o metabolismo e absorção dos parasitas, provocando lentidão dos movimentos e conseqüentemente a sua morte, resultado confirmado em estudos com *S. mansoni* e *R. cesticillus*. (Bazh & El-Bahy, 2013) e ainda em vermes adultos de *H. nana*, *A. cantonensis* e *A. simplex* (Bazh & El-Bahy, 2013; Lin et al., 2014) Geralmente a eficácia está diretamente relacionada com a concentração e tempo de contacto do parasita com o extrato e mostrava ser superior em compostos como o [10]-shogaol e [10]-gingerol. (Bazh & El-Bahy, 2013)

Por fim, tendo em conta as propriedades anti-inflamatórias existentes no extrato de rizoma de gengibre, nota-se que, este ajuda também no combate a infecções causadas por parasitas associados, diminuindo os sintomas. Rong-Jyh Lina (Lin et al., 2014)

### 3.6. Anticancerígeno

O cancro, independentemente da evolução e investigação de técnicas de diagnóstico, tratamento e prevenção, é uma das doenças cada vez mais fatais e mais incidentes em todo o mundo, quer em regiões desenvolvidas como em regiões subdesenvolvidas. Caracteriza-se pela hiperproliferação de células anormais com subsequente invasão dos tecidos e desregulação dos sistemas moleculares e função normal dos órgãos afetados. (Rubila, Ranganathan, & Sakthivel, 2016; Zhang, Thakur, Hu, Zhang, & Wei, 2017)

O gengibre por sua vez, tem vindo a mostrar grandes benefícios para o tratamento de diversos tipos de cancro, comprovados através de diversos estudos e muitos são os compostos do extrato de gengibre que contribuem para esta propriedade, sendo os principais os gingeróis e os shogaols. Estes compostos apresentam uma grande ação anti-proliferativa e anti-angionénica das células tumorais, através da eliminação de radicais livres, alterações na expressão genética e indução de apoptose celular, reduzindo a progressão da doença. (Rubila et al., 2016; Zhang et al., 2017)

De entre os diferentes gingeróis e shogaols, o composto que apresentou em estudos uma maior intensidade dos resultados foi o 10-gingerol, no entanto são diversos os compostos com propriedades anticancerígenas no extrato de rizoma de gengibre, devido à sua característica lipofílica que ajuda a permear a membrana das células cancerígenas. (Rubila et al., 2016; Zhang et al., 2017)

Diversos autores relatam estudos realizados com extrato de gengibre em células de cancro do colon, cancro da próstata cancro do ovário, pâncreas, intestino, coloretal, fígado, e em todos eles observou-se uma redução do número de células cancerígenas numa proporção dose dependente, acompanhada de alteração da morfologia indicativa de apoptose. (Pashaei-Asl et al., 2017; Pournaderi, Yaghmaei, Khodaei, Noormohammadi, & Hejazi, 2017; Prasad & Tyagi, 2015; Rubila et al., 2016; Zhang et al., 2017)

Dá-se com a administração do extrato de rizoma de gengibre, um aumento da expressão do gene p53 e com isto, aumento da proporção de Bax/Bcl-2 (reguladora da apoptose celular), o que levou à ativação das cysteine-aspartic-acid-proteases (caspases), proteases fundamentais na clivagem de proteínas no processo de apoptose celular, e fosforilação de

compostos da família das MAPKs ( Proteíno-quinases ativadas por mitogenos). Com as interferências causadas, há uma desregulação das cascatas de sinalização envolvidas na tumorigenese. (Pashaei-Asl et al., 2017; Prasad & Tyagi, 2015; Zhang et al., 2017)

Outros estudos em células de cancro de mama mostraram que a administração de extrato de gengibre levou a uma falha no fenótipo das células cancerígenas, e com isso redução da expressão do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e  $\beta$ 1-integrina, induzindo a apoptose. Este efeito é visível em diversos subtipos de cancro da mama como por exemplo os causados por de células ER + MCF-7 e T47D, bem como células SKBR3 sobreexpressas com HER2.(Zhang et al., 2017)

Há ainda uma diminuição da duração do ciclo celular das células MDA MB-231 e MCF-7, com uma diminuição de células TNBC na fase G1 do ciclo celular, ou então, um aumento das células estagnadas em fase S, resultante em deformações nas células, podendo levar à apoptose. Todo este processo será induzido pela regulação não só da já falada Bax como também da inibição de proteínas como a Bcl-2, NF- $\kappa$  B, Bcl-X, Mcl-1, survivina, ciclina D1 e CDK- 4. (Ya Li et al., 2017; Prasad & Tyagi, 2015; Zhang et al., 2017)

Os Shogaols e ainda outro composto do extrato de rizoma de gengibre, a 6-dehidrogingerdiona, induzem também processos apoptóticos, no entanto por vias distintas. Estes compostos ativam a via ROS (espécies oxigénio reativas) com ativação da proteína JNK (c-Jun N-terminal quinases), o que provoca a paragem do ciclo celular na fase G2 do ciclo, em células MCF-7, MMP-9 e também nas MDA-MB-231. (Ya Li et al., 2017; Zhou et al., 2016)

É de frisar que as diversas vias de indução á apoptose de células cancerígenas, resulta numa melhor sensibilidade do tumor aos próprios produtos quimioterápicos, levando á ideia de que o gengibre será um bom suplemento alimentar a introduzir na alimentação de doentes oncológicos a realizar quimioterapia.(Prasad & Tyagi, 2015)

Doenças como a síndrome do ovário poliquístico, apesar de não serem consideradas efetivamente cancro, podem induzir rapidamente para cancro do útero, logo é importante analisar o efeito do gengibre na doença. Esta doença inflamatória caracteriza-se por hipersecreção de LH e resistência à insulina, levando a híper androgenismo e níveis anormais de gonadotrofinas.(Pournaderi et al., 2017)

Como já foi referido anteriormente, diversos são os compostos do gengibre que apresentam capacidade de inibir a expressão de LOX, NF, iNOS, e TNF $\alpha$ . Estes mesmos compostos provocam uma diminuição da produção de gonadotrofinas, uma vez que afetam o eixo hipofisargonadal, levando á diminuição da secreção de FSH e de LH, ou ainda, uma vez que inibem as vias da COX e LOX, inibindo a secreção de prostaglandinas e de ácido araquidónico, e as prostaglandinas são responsáveis pela produção de gonadotrofinas.(Pournaderi et al., 2017)

Provocam ainda a diminuição dos níveis de testosterona, uma vez que diminuem os níveis sanguíneos de glicose, insulina e LH, e alterações no eixo da hipófia-ovários. (Pournaderi et al., 2017)

O autor Rubila relata o efeito do extrato de gengibre comparado com o metotrexato no tratamento do DLA (Linfoma de ascite de Dalton). Neste tipo e noutros tipos de doença oncológica, os níveis de enzimas hepáticas ficam bastante elevados, e observou-se que a administração de pasta de gengibre ajudou na redução destes níveis enzimáticos, à semelhança dos resultados associados ao metotrexato, quimioterápico utilizado para o tratamento da doença. Relata-se ainda que a pasta de gengibre reduziu ainda a concentração celular de GSH, normalmente muito elevada neste tipo de tumores, eleva os níveis de vitamina C e E, protege as células dos radicais livres, pela sua capacidade antioxidante. Há ainda uma atuação a nível das enzimas SOD e CAT, uma vez que estas se encontram diminuídas em portadores de tumores, no entanto são responsáveis pela proteção contra a peroxidação lipídica dos tecidos. A administração de suplementação de pasta de gengibre, ajuda na restauração dos níveis destas enzimas. (Prasad & Tyagi, 2015; Rubila et al., 2016)

As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias são sempre muito importantes neste tipo de doenças, dada a expressão de marcadores inflamatórios e o stress oxidativo constantes. (Prasad & Tyagi, 2015; Rubila et al., 2016)

No caso do cancro de intestino, por exemplo, o gengibre atua tanto na disseminação da doença como nos problemas associados. Em relação á doença, atua provocando apoptose das células cancerígenas através da ativação da caspase, em relação aos problemas associados, atua reduzindo as úlceras através da capacidade antioxidante. (Prasad & Tyagi, 2015)

No caso do cancro coloretal, para além da indução da apoptose por diversas vias, há ainda uma inibição dos níveis de ácidos biliares fecais, esteróis neutros, colesterol tecidual, HMG CoA redutase, ácidos graxos livres, triglicéridos, fosfolipase A e fosfolipase C, resultante das suas propriedades hipolipidémicas e antioxidantes. (Prasad & Tyagi, 2015)

Já algumas apresentações foram projetadas como por exemplo um sistema multiparticulado (extrato de gengibre carregado com contas de alginato revestidas) para uma maior eficácia dos compostos do gengibre. Outra apresentação seria a conjugação apenas dos compostos do grupo dos Shogaols com cisteína de modo a intensificar a ação apoptótica. (Prasad & Tyagi, 2015)

Algumas linhas celulares associadas a Colangiocarcinoma (Kmc-1) são também afetadas pelo extrato de gengibre, promovendo a morte celular programada.

De um modo geral, o gengibre interfere na regulação fatores de transcrição, enzimas, mediadores inflamatórios, proteínas quinases, resistência a fármacos proteínas, moléculas de adesão, receptores de fatores de crescimento, célula proteínas reguladoras, proteínas de sobrevivência celular, quimiocinas, e receptores de quimiocinas e modulam os sinais de diversos marcadores como é possível observar na figura seguinte.

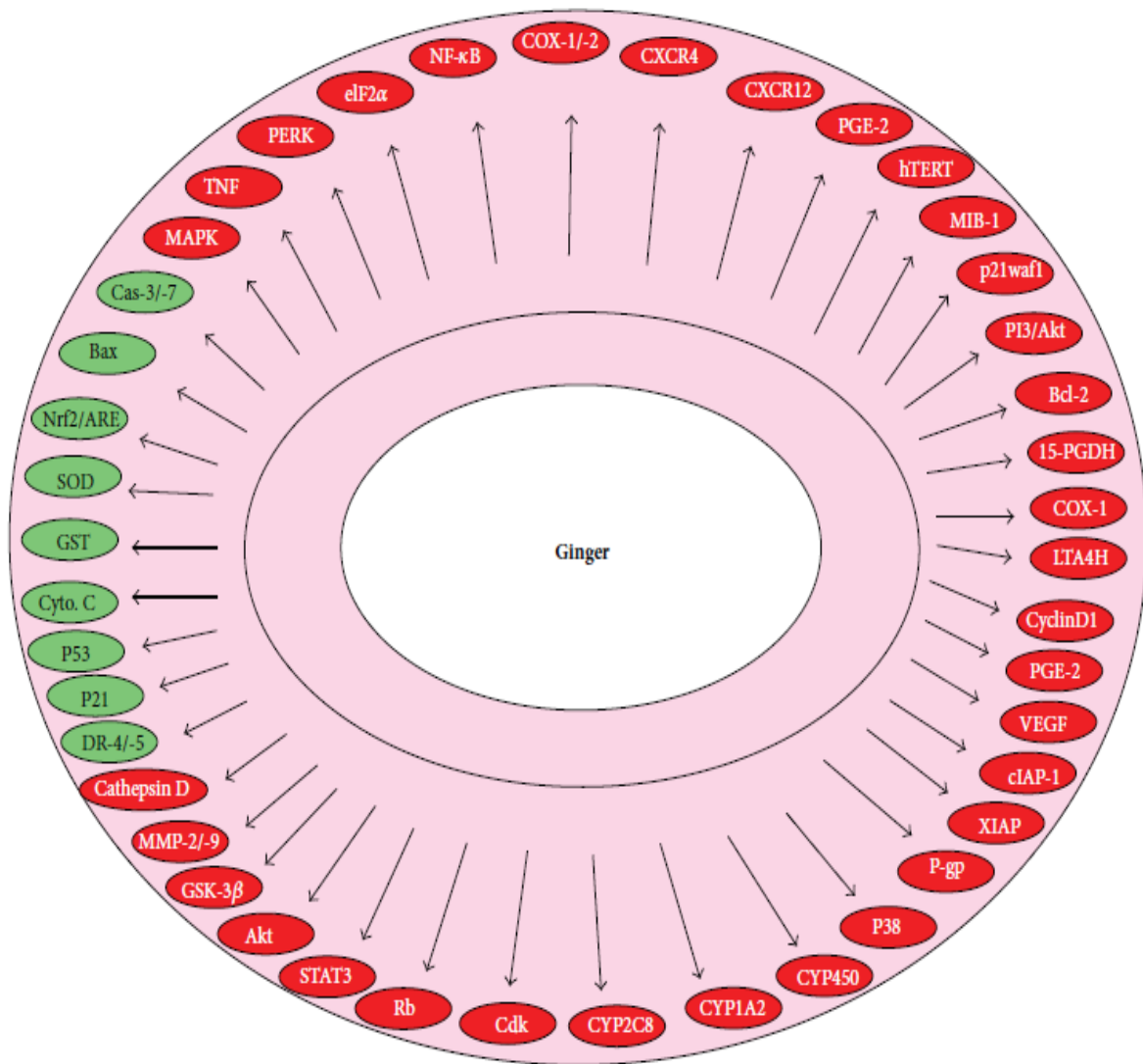


Figura 20 - Alvos moleculares dos compostos do gengibre contra cânceres do trato gastrointestinal. Adaptado de (Prasad & Tyagi, 2015)



### 3.7. Antiemético

As náuseas e os vômitos são um dos principais alvos da utilização do gengibre, desde os primórdios da sua utilização. Náuseas caracterizam-se como desconforto na garganta e epigastro, com resultado ou não em episódio de vômito, que por sua vez se caracteriza pela expulsão involuntária do conteúdo estomacal. Geralmente o vômito surge após as náuseas, no entanto, estes podem ocorrer isoladamente sem precedência do outro. (Lete & Allué, 2016).

O gengibre apresenta propriedades antieméticas na medida em que atua no trato gastrointestinal periféricamente, aumentando o tônus e a motilidade gástrica, e ainda o esvaziamento gástrico, através da sua ação anticolinérgica e antiserotoninérgica. (Lete & Allué, 2016)

Duas das grandes situações em que está associada a presença de náuseas e vômitos são a gravidez e a exposição a quimioterapia. Em qualquer uma destas situações há uma grande atividade serotoninérgica e colinérgica associada. (Lete & Allué, 2016)

Compostos como 6-shogaol, 6-gingerol e zingerona, e outros compostos pungentes do extrato de rizoma de gengibre são capazes de inibir efetivamente a resposta de serotonina (5-HT), no entanto de forma não competitiva, ou seja, inibe a resposta da 5-HT sem ocupar o local de ligação dos antagonistas da serotonina, permitindo por exemplo, uma terapia combinada com este tipo de compostos e assim atingir um melhor resultado terapêutico. Para além disso, são também capazes de antagonizar a ativação de recetores muscarínicos, como pôde ser comprovado pela redução das contrações induzidas por carbacol em cobaias. (Lete & Allué, 2016) Este facto é comprovado com estudos que avaliam um caso de contrações mediadas por 5-HT<sub>3</sub> em um íleo de rato provocadas por um agonista seletivo de 5-HT<sub>3</sub>, tratadas com determinados compostos de extrato de gengibre. As conclusões indicaram que houve realmente uma inibição das contrações, no entanto não houve alteração do local de ligação do antagonista do recetor de 5-HT e do recetor propriamente dito. (Marx, Ried, et al., 2017)

No início da gestação, é normal para uma grande maioria das mulheres serem afetadas por um quadro de fortes náuseas e vômitos, uma situação que se pode tornar um tanto ou quanto debilitante. As náuseas associadas à gravidez tem a sua origem pouco clara,

podendo ter origem em diversos fatores, como a variação hormonal, aumento dos níveis de gonadotrofina coriônica, estrogénios, entre outros. (Lete & Allué, 2016)

Os antieméticos mais utilizados são os antagonistas de recetores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>), no entanto há uma grande preocupação com o efeito dos medicamentos de origem química no feto, o que leva a uma grande procura por terapêuticas mais naturais e seguras, como é o caso do extrato de gengibre. (Lete & Allué, 2016; Marx, McCarthy, et al., 2017; Sanaati, Najafi, Kashaninia, & Sadeghi, 2016).

Estudos feitos para avaliar a eficácia do gengibre demonstraram que em relação a placebo o gengibre apresentava melhorias, e em relação à vitamina B6 ou à metoclopramida (terapêuticas conhecidas) mostrava-se equivalente no alívio das náuseas e vômitos em mulheres grávidas. (Lete & Allué, 2016; Sanaati et al., 2016)

Durante um tratamento de quimioterapia, um dos principais efeitos adversos a surgir são as náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (CINV), geralmente com uma intensidade que se poderá tornar agonizante para o doente, afetando em grande escala a sua qualidade de vida. Os fármacos mais utilizados para um quadro de CINV são os antagonistas de recetores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) e glucocorticoides, como a dexametasona, mas por vezes os resultados obtidos não são suficientes. (Lete & Allué, 2016; Marx, McCarthy, et al., 2017)

Num quadro oncológico podem surgir três tipos distintos de náuseas, as antecipadas, que surgem antes da sessão de quimioterapia, as agudas, que ocorrem até 24 horas após a sessão, e as tardias, que surgem entre 24 horas e 5 dias após a sessão de tratamento. Foram realizados estudos com o intuito de diferenciar o efeito em cada um dos tipos de náuseas e concluiu-se que o gengibre será bastante eficaz num quadro de náuseas agudas mas não há uma redução significativa das náuseas tardias. (Lete & Allué, 2016; Marx, McCarthy, et al., 2017)

Uma vez que um quadro de CINV está intrinsecamente relacionado com qualidade de vida, é também importante referir estudos que avaliaram o efeito do consumo de gengibre na qualidade de vida dos doentes oncológicos, em que se observou que sempre em associação com medicamentos antieméticos, o gengibre adjuvante apresentou melhores resultados do que o placebo em termos de melhoria da qualidade de vida. (Marx, McCarthy, et al., 2017)

De frisar que a prevalência de CINV não sofre redução significativa com o consumo de suplementação de gengibre, mas sim a sua intensidade, a frequência de modo geral mantêm-se, mas tornam-se mais toleráveis. Para além disso, os resultados positivos associam-se a comparadores antieméticos clássicos, como os antagonistas de recetores de serotonina ou os glucocorticoides. Estudos comparativos entre a suplementação de gengibre associada a antieméticos como o aprepitant (antagonistas do recetor da neuroquinina 1 (NK1)), não chegaram a conclusões tão positivas. Chegou-se mesmo a observar uma redução do efeito antiemético provocado pelo medicamento em casos de suplementação com maiores dosagens de gengibre. Deste modo é necessário avaliar caso a caso antes de aconselhar suplementação de gengibre em doentes oncológicos quando estes utilizam antieméticos da nova geração. (Marx, McCarthy, et al., 2017)

Associado a CINV está também muitas vezes associada a dismotilidade gastrointestinal, o que provoca inchaço, saciedade precoce e dor abdominal. O gengibre por sua vez contribui para um restabelecimento da motilidade gastrointestinal e para um melhor esvaziamento gástrico. Em doentes oncológicos nunca foi estudado diretamente o benéfico da suplementação de gengibre associada à motilidade gastrointestinal, no entanto diversos estudos em indivíduos saudáveis já foram efetuados. (Marx, Ried, et al., 2017)

Em indivíduos saudáveis, a utilização de gengibre associado a uma refeição com teor calórico relativamente elevado (cerca de 118 kcal) mostrou-se eficaz na redução das taxas de esvaziamento gástrico e aumento da motilidade gastrointestinal. (Marx, Ried, et al., 2017)

Voltando à CINV, esta terá início em parte pela produção de radicais livres pelos agentes citotóxicos no trato gastrointestinal, e estes por sua vez contribuem para a libertação de neurotransmissores como a serotonina pelas células enterocromafins (células produtoras de serotonina). Este facto leva a considerar a ação antioxidante relacionada com o gengibre. No entanto, faltam estudos que ajudem a avaliar a influência da ação antioxidante na modulação das CINV. (Marx, Ried, et al., 2017)

Outra propriedade associada ao gengibre que necessita de estudos em quadros de CINV é a ação anti-inflamatória. É de conhecimento que durante a quimioterapia os danos celulares provocam a libertação de fatores inflamatórios, como COX, IL ou NF-Kb. Com

a libertação destes fatores inflamatórios, dá-se um contínuo dano tecidual podendo levar no caso do trato gastrointestinal a um quadro de mucosite. Tendo em conta a literatura existente, é possível associar o gengibre a um efeito anti-CINV através da redução da resposta inflamatório gastrointestinal. (Marx, Ried, et al., 2017)

No caso das náuseas e vômitos resultantes do movimento, o gengibre apresenta ainda uma outra via de atuação. O enjoo desenvolve-se também através da libertação de neurotransmissores como a acetilcolina e a histamina, e o gengibre comprovou interetar como antagonista tanto de recetores muscarínicos como em recetores histaminérgicos, atuando portanto a nível vestibular. Os estudos realizados com gengibre contra placebo e medicamentos padrão utilizados, apresentam o gengibre como superior ao placebo e equiparado aos medicamentos padrão. (Marx, Ried, et al., 2017)

### 3.8. Anti-obesidade

A obesidade cada vez mais se torna uma doença a ter em atenção. Com as alimentações cada vez mais ricas em energia e a atividade física cada vez com maior tendência a reduzir a sua frequência, dando origem a um desequilíbrio entre a energia ingerida e e os gastos, resultando em acumulo de energia no tecido adiposo. Segundo a OMS quase dois bilhões de pessoas estão acima do peso e um terço destas são obesas. (Wang et al., 2017)

Cada vez mais se recorrem a métodos de combate à obesidade e dá-se sempre preferência a métodos os mais naturais possíveis, sendo o gengibre um destes possíveis métodos. Este mostrou ter a capacidade de reduzir o peso corporal e os níveis de lípidos no sangue em estudos com ratos alimentados com dietas ricas em gordura, através do aumento do catabolismo da gordura do músculo esquelético e gasto de energia. (Attari, Jafarabadi, Zemestani, & Ostadrahimi, 2015; Heras et al., 2017; Wang et al., 2017)

Estudo com o 6-gingerol, mostraram que este apresenta a capacidade de modificar a expressão de enzimas marcadoras do metabolismo lipídico como a sintetase de ácidos gordos (FAS), acetilcoA carboxilase, HMG co-A redutase, lecitina colina acil transferase e lipoproteína lípase. Por outro lado, este composto reduz também os lípidos plasmáticos e teciduais na medida em que reduz a atividade da amílase e da lípase pancreática. (Wang et al., 2017).

A adipogênese pode também sofrer interferências por parte do 6-gingerol. Este inibe a expressão proteica de fatores de transcrição da adipogênese e das enzimas lipogênicas nas células 3T3-L1 e ainda inibe a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e com isso previne a acumulação de triglicerídeos. (Wang et al., 2017)

Com efeitos superiores aos de 6-gingerol, apresenta-se o 6-shogaol com mais efeitos ao nível da inibição da adipogênese nas células 3T3-L1, expressão proteica associada à adipogênese, e lipogênese. (Wang et al., 2017)

Por outro lado, o extrato de gengibre apresenta também a capacidade de aumentar a taxa de consumo de oxigênio induzida por palmitato, o que induz um aumento do catabolismo celular de ácidos gordos. (Wang et al., 2017)

Estudos mais aprofundados são necessários, no entanto, existem alguns que indicam que a ingestão de gengibre poderá aumentar a termogênese e reduzir a sensação de fome. (Attari et al., 2015; Wang et al., 2017)

A inibição das enzimas GPAT, LXR e SREBP1c, intermediárias da síntese de triglicéridos e o aumento da expressão hepática das proteínas PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  e GLUT-2, levam a efeitos hipolipidêmicos uma vez que são estruturas intervenientes da síntese de depósitos de triglicéridos, excedentes de energia. (Heras et al., 2017; Misawa et al., 2015)

A intervenção na sensibilidade à insulina é também importante para o combate à obesidade, visto que a resistência à insulina leva à libertação de ácidos gordos que entram na circulação e são usados no fígado para produzir triglicéridos e colesterol (VLDL). O gengibre, com capacidade de aumentar a suscetibilidade à insulina, ajudará quando utilizado, a reduzir a produção de triglicéridos e de colesterol. (Heras et al., 2017)

Os níveis proteicos de PPAR  $\alpha$  e  $\gamma$  no fígado encontram-se reduzidos em indivíduos obesos. Estas proteínas são muito importantes na lipogênese e lipólise, uma vez que o equilíbrio entre oxidação e síntese de ácidos gordos esta dependente da coordenação entre estas duas proteínas. (Heras et al., 2017; Misawa et al., 2015)

O gengibre por sua vez, por ter na composição uma boa quantidade de polifenóis, ajuda na reversão desta diminuição de proteínas PPAR $\gamma$  no fígado, aumentando a expressão de GLUT-2, que ajuda na regulação da homeostase da glicose, para além de promover a

libertação de adiponectina e de leptina e assim mover a deposição de ácidos gordos não esterificados para longe do musculo esquelético e do fígado. (Heras et al., 2017; Misawa et al., 2015)

A adiponectina e a leptina de seguida permitem aumentar o PPAR $\gamma$  no tecido adiposo o que aumenta a sensibilidade á insulina no tecido adiposo, e ainda leva à expressão de PPAR $\alpha$  no fígado. (Heras et al., 2017; Misawa et al., 2015)

Em indivíduos obesos, os níveis de leptina e de adiponectina estão alterados, geralmente com o primeiro elevado e o segundo diminuído. Quando administrado o extrato de gengibre, estudos observaram uma redução significativa dos valores de leptina e um aumento dos valores de adiponectina, influenciando deste modo a sensibilidade à insulina e a dislipidémia. (Heras et al., 2017)

A acumulação de lípidos a nível hepático induz a síntese de citocinas o que indica um processo de inflamação, necrose, apoptose ou ate mesmo fibrose. Autores relatam a abundancia de TGF $\beta$  no fígado de indivíduos com peso excessivo. O excesso de TGF $\beta$  induz a síntese de CTGF e de colagénio tipo I podendo levar à evolução de um fígado gordo para um fígado fibrótico. Estudos concluíram que o extrato de gengibre ajuda a regularizar os níveis destas duas proteínas, e com isso apresenta um efeito antifibrótico. (Heras et al., 2017)

Outro resultado da acumulação de gorduras é o aumento do volume de adipócitos do seu tamanho individual, aumento do número de macrófagos e monócitos, expressão aumentada de proteína chemoattractante-1 (MCP1) e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) associados também a processos inflamatórios. (Heras et al., 2017)

Diversos são os genes termogénicos, geralmente reduzidos em indivíduos com excesso de peso que têm também a sua expressão aumentada com a ingestão de extrato de gengibre. São exemplos destes o UCP1, o PGC-1  $\alpha$ . Por outro lado, genes como o UPC-2 têm pelo contrário a sua expressão diminuída. (Attari et al., 2015; Misawa et al., 2015)

Tendo em conta todos os resultados apresentado, é possível afirmar que o extrato de gengibre tem capacidade de ser considerado uma boa estratégia alternativa no tratamento do sobrepeso e das alterações metabólicas e hepáticas associadas. (Heras et al., 2017)

### 3.9. Hepatoprotetor

Os danos hepáticos estão associados a diversas doenças. E interferem com todo o metabolismo humano, na medida em que o fígado pode ser considerado a “fábrica” do corpo humano.

A preservação do fígado é muito importante para manutenção do equilíbrio metabólico de todo o organismo e o gengibre poderá ajudar na manutenção da saúde hepática e consequentemente com todo o processo metabólico.

Estudos realizados em que se avalia a recuperação dos danos causados pela tioacetamida no fígado de ratos, mostram que a administração de extrato de gengibre ajudou a reduzir rapidamente os danos causados. Associado à redução dos danos, foi observada a diminuição do peso corporal, o que resultará do efeito hipolipemiante. Em relação aos parâmetros bioquímicos, o gengibre ajuda na redução dos níveis de ALP, que tem os seus níveis elevados em situações de dano hepático. (Bardi, Halabi, Abdullah, & Abdulla, 2013)

Em termos histopatológicos, o aspeto rugoso característico de uma fibrose hepática, consegue ser bastante atenuado pela utilização de extrato de gengibre uma vez que este reduz a deposição de colagénio que formam os nódulos responsáveis pelo aspeto rugoso e nodular, com resultados comparáveis a medicamentos tradicionalmente utilizados como a silimarina. (Bardi et al., 2013)

Outra das características associadas à cirrose ou fibrose hepática é a expressão excessiva de ciclina, proteína relacionada com a proliferação celular, mais proopriamente adjuvante da polimerase S na síntese de DNA celular. O gengibre ajuda na redução da expressão desta proteína, com eficácia comparável à da silimarina. (Bardi et al., 2013)

Por fim, é de notar que situações de stress oxidativo induzem a apoptose, no caso do fígado, apoptose de hepatócitos. Com a administração de extrato de rizoma de gengibre, há uma redução da atividade de MDA na linha celular Hep-G2 e inibição da ativação da COX-2, reduzindo o stress oxidativo. Deste modo pode-se referir a importância da atividade antioxidante associada ao gengibre para a hepatoproteção. (Bardi et al., 2013)

## Conclusão

Em suma, é possível, através da leitura de todos outros capítulos, de que o gengibre se encontra como um agente promissor na saúde em geral, atuando em diversas áreas, com os mais variados mecanismos de ação. De modo a resumir toda a informação apresentada ao longo do trabalho, de seguida apresenta-se uma tabela síntese da atividade farmacológica do rizoma de gengibre.

Tabela 4 - Tabela Resumo

Propriedade Farmacológica	Ação	Referencias
<b>Antioxidante</b>	Doação de eletrões	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Yuxin Li et al., 2016; Tohma et al., 2017);</li> <li>• Godínez et al., 2017;</li> <li>• Shawahna &amp; Taha, 2017;</li> <li>• Si et al., 2018</li> </ul>
	Doação de hidrogénios	
<b>Anti-inflamatório e analgésico</b>	Inibição da COX-2	• (Ho et al., 2013; Rahmani et al., 2014)
	Inibição da COX-1	• (Ho et al., 2013; Rahmani et al., 2014)
	Inibição da secreção de MCP-1 e de IP-10	• (Jafarzadeh et al., 2014; Villalvilla et al., 2014)
	Inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF- $\alpha$ e IL-8)	• (Ho et al., 2013; Shariatpanahi et al., 2013)



	Inibição da produção de NO		• (Ho et al., 2013)		
<b>Antimicrobiano</b>	<i>Escherichia Coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotura da membrana citoplasmática e granulação do citoplasma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qadir et al., 2017;</li> <li>• Rahmani et al., 2014;</li> <li>• Raja et al., 2016</li> </ul>		
	<i>Salmonella typhimorium</i>				
	<i>Bacillus subtilis</i>				
	<i>Helicobacter pylori</i>				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
	<i>Rhizopus, Colliform,</i>				
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>				
	<i>Streptococcus viridians</i>				
	<i>K. pneumoniae,</i>				
	<i>Staphylococcus aureus</i>				
	<i>Pasteurella multocida</i>				
	<i>Enterococcus faecalis</i>				
	<i>Shigella</i>				
	Streptococcus pyogenes				
	Proteus vulgaris				
	<i>Candida Albicans, e</i>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotura da membrana citoplasmática e granulação do citoplasma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qadir et al., 2017;</li> <li>• Rahmani et al., 2014;</li> </ul>
	<i>M. avium</i>				
<i>M. tuberculosis</i>					
A. Ochraceus					

	<p>P. chrysogenum</p> <p>A. Niger</p> <p>Alternaria</p> <p><i>Fusarium verticillioides</i></p> <p><i>Aspergillus flavus</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibição de produção de ergosterol</li> <li>• Inibição da produção de aflatoxinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Kubra et al., 2013);</li> <li>• Nerilo et al., 2016;</li> <li>• Ribeiro et al., 2013</li> </ul>
<b>Antidiabético</b>	<p>Aumento da atividade das enzimas glicolíticas</p> <p>Inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias</p> <p>Inibição da produção de NO</p> <p>Inibir o stress oxidativo</p> <p>Inibição da expressão de glucosidade ou de amilase</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Rahmani et al., 2014)</li> <li>• Wang, Ke, Bao, Hu, &amp; Chen, 2017</li> <li>• Oludoyin &amp; Adegoke, 2014</li> <li>• Liu et al., 2017;</li> <li>• Ota &amp; Ulrih, 2017</li> </ul>
<b>Anti-helmíntico</b>	<p>S. mansoni</p> <p>R. cesticillus</p> <p>H. nana</p> <p>A. cantonensis</p> <p>A. simplex</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração do ph do meio</li> <li>• Ação anti-inflamatórias</li> <li>• Ação antioxidante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rong-Jyh Lina,</li> <li>• Eman K. A..</li> <li>• Nasr</li> </ul>
<b>Anticancerígeno</b>	<p>Eliminação de radicais livres</p> <p>Redução da expressão do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e <math>\beta</math>1-integrina</p> <p>Inibição da expressão de proteínas como a Bcl-2, NF-<math>\kappa</math> B, Bcl-X, Mcl-1, survivina, ciclina D1 e CDK- 4</p> <p>Indução da expressão do gene p53</p> <p>Indução dos níveis de bax</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Rubila et al., 2016; Zhang et al., 2017)</li> <li>• (Pashaei-Asl et al., 2017; Pournaderi et al., 2017; Prasad &amp; Tyagi, 2015; Rubila et al.,</li> </ul>

	Ativação da proteína JNK	2016; Zhang et al., 2017)
	Inibição da expressão de LOX, NF, iNOS, e TNF $\alpha$ , MAPKS, CICLINA,	• Ya Li et al., 2017;
	Diminuição dos níveis de testosterona	
	Restauração dos níveis de SOD e CAT	• Zhou et al., 2016
	Ativação da caspase	• Pournaderi et al., 2017
<b>Antiemético</b>	Inibição da resposta da 5-HT	• Marx, Ried, et al., 2017
	Restabelecimento da motilidade gastrointestinal	• Lete & Allué, 2016;
	Ação antioxidante	
	Ação anti-inflamatória	• Sanaati, Najafi, Kashaninia, & Sadeghi, 2016
	Inibição da acetilcolina e a histamina	
<b>Anti obesidade</b>	Modificação da expressão de sintetase de ácidos gordos (FAS), acetilcoA carboxilase, HMG co-A redutase, lecitina colina acil transferase e lipoproteína lípase	• Wang et al., 2017
	Redução da atividade da amilase e da lípase pancreática	• Heras et al., 2017;
	Inibição da expressão proteica de fatores de transcrição da adipogénese e de enzimas lipogénicas nas células 3T3-L1	• Misawa et al., 2015
	Inibição da diferenciação de pré adipócitos em adipócitos	• Attari et al., 2015;
	Inibição das enzimas GPAT, LXR e SREBP1c	
	Aumento da expressão hepática das proteínas PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ e GLUT-2	
	Aumento da resistência à insulina	

	Regularização dos níveis de TGF $\beta$ e de CTGF	
	Aumento da expressão de UCP1, o PGC-1 $\alpha$	
<b>Hepatoprotetor</b>	Redução dos danos hepáticos	• Bardi, Halabi, Abdullah, & Abdulla, 2013
	Redução dos níveis de ALP	
	Reduz a deposição de colagénio	
	Redução da expressão proteica de ciclina	
	Redução da atividade de MDA na linha celular Hep-G2	
	Inibição da ativação da COX-2	

**Bibliografia**

- Ahmad, B., Rehman, M. U., Amin, I., Arif, A., Rasool, S., Bhat, S. A., ... Mir, R. (2015). A Review on Pharmacological Properties of Zingerone ( 4- ( 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl ) -2-butanone ), 2015.
- Ali, B. H., Blunden, G., Tanira, M. O., & Nemmar, A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 409–420. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.085>
- An, K., Zhao, D., Wang, Z., Wu, J., Xu, Y., & Xiao, G. (2016). Comparison of different drying methods on Chinese ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): Changes in volatiles, chemical profile, antioxidant properties, and microstructure. *Food Chemistry*, 197, 1292–1300. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.11.033>
- Ansari, J. A., Ahmad, M. K., Khan, A. R., Fatima, N., & Khan, H. J. (2016). Anticancer and Antioxidant activity of *Zingiber officinale* Roscoe rhizome, 54(November), 767–773.
- Attari, V. E., Jafarabadi, M. A., Zemestani, M., & Ostadrahimi, A. (2015). Effect of *Zingiber officinale* Supplementation on Obesity Management with Respect to the Uncoupling Protein 1 -3826A>G and  $\beta$ 3-adrenergic Receptor Trp64Arg Polymorphism. *Phytotherapy Research*, 29(7), 1032–1039. <https://doi.org/10.1002/ptr.5343>
- Bachmann, C. (2016). Ingwer: Gewürz und Arzneipflanze - wenig bekannte und unterschätzte therapeutische Eigenschaften. *Schweizerische Zeitschrift Für Ganzheitsmedizin / Swiss Journal of Integrative Medicine*, 28(1), 9–13. <https://doi.org/10.1159/000443545>
- Bardi, D. A., Halabi, M. F., Abdullah, N. A., & Abdulla, A. (2013). In Vivo Evaluation of Ethanolic Extract of *Zingiber Officinale* Rhizomes for Its Protective Effect against Liver Cirrhosis Daleya Abdulaziz Bardi, 1 Mohammed Farouq Halabi, 1 Nor Azizan Abdullah, 3 and Mahmood Ameen Abdulla, 1. *BioMed Research International*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/918460>

- Bazh, E. K. A., & El-Bahy, N. M. (2013). In vitro and in vivo screening of anthelmintic activity of ginger and curcumin on *Ascaridia galli*. *Parasitology Research*, *112*(11), 3679–3686. <https://doi.org/10.1007/s00436-013-3541-x>
- Chagonda, L. S., & Chalchat, J.-C. (2016). Essential oil Composition of *Zingiber officinale* Roscoe from Eastern Zimbabwe. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, *19*(2), 510–515. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2014.1001142>
- Dyab, A. K., Yones, D. A., Ibraheim, Z. Z., & Hassan, T. M. (2016). Anti-giardial therapeutic potential of dichloromethane extracts of *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* in vitro and in vivo. *Parasitology Research*, *115*(7), 2637–2645. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5010-9>
- El-Bahy, N. M., & Bazh, E. K. A. (2015). Anthelmintic activity of ginger, curcumin, and praziquantel against *Raillietina cesticillus* (in vitro and in vivo). *Parasitology Research*, *114*(7), 2427–2434. <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4416-0>
- Gaurav, K., Karthik, L., & Rao, K. V. B. (2011). A review on pharmacological and phytochemical properties of *Aegle marmelos* (L.) Corr. Serr. (Rutaceae). *Asian Journal of Plant Science and Research*, *1*(2), 8–17.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. E., & Rahmat, A. (2016). Changes in antioxidant and antibacterial activities as well as phytochemical constituents associated with ginger storage and polyphenol oxidase activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *16*, 382. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1352-1>
- Godínez, J. R., Ordaz, J. J., Ovando, A. C., Morga, J. A., Pereda, V. S., Olivares, L. G. G., & López, E. C. (2017). Optimization of Physical Conditions for the Aqueous Extraction of Antioxidant Compounds from Ginger (*Zingiber officinale*) Applying a Box-Behnken Design. *Plant Foods for Human Nutrition*, *72*(1), 34–40. <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0582-1>
- Gull, I., Saeed, M., Shaukat, H., Aslam, S. M., Samra, Z., & Athar, A. M. (2012). Inhibitory effect of *Allium sativum* and *Zingiber officinale* extracts on clinically important drug resistant pathogenic bacteria. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, *11*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-8>

- Guo, J., Wu, H., Du, L., Zhang, W., & Yang, J. (2014). Comparative Antioxidant Properties of Some Gingerols and Shogaols, and the Relationship of Their Contents with the Antioxidant Potencies of Fresh and Dried Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Journal of Agricultural Science and Technology*, *16*(5), 1063–1072.
- Heras, N. de Las, Muñoz, M. V.-, Fernández, B. M.-, Ballesteros, S., Farré, A. L.-, Roso, B. R.-, & Lahera, V. (2017). Molecular factors involved in the hypolipidemic- and insulin-sensitizing effects of a ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extract in rats fed a high-fat diet. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *42*(2), 209–215. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0374>
- Ho, S. C., Chang, K. S., & Lin, C. C. (2013). Anti-neuroinflammatory capacity of fresh ginger is attributed mainly to 10-gingerol. *Food Chemistry*, *141*(3), 3183–3191. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.06.010>
- Jafarzadeh, A., Kordkhayli, M. M.-, Parvin, R. A., Azizi, V., Azad, H. K.-, Shamsizadeh, A., ... Khaksari, M. (2014). Ginger extracts influence the expression of IL-27 and IL-33 in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis and ameliorates the clinical symptoms of disease. *Journal of Neuroimmunology*, *276*(1–2), 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.08.614>
- Jaradat, N. A., Zaid, A. N., Al-Ramahi, R., Alqub, M. A., Hussein, F., Hamdan, Z., ... Ali, I. (2017). Ethnopharmacological survey of medicinal plants practiced by traditional healers and herbalists for treatment of some urological diseases in the West Bank/Palestine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *17*(1), 255. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1758-4>
- Kasi, M., Anandaraj, K., A. Hatamleh, A., Albaqami, F. S., & Al-Sohaibani, S. (2017). Groundnut Oil Biopreservation: Bioactive Components, Nutritional Value and Anti-Aflatoxic Effects of Traditional Ginger Seasoning. *Journal of Food Processing and Preservation*, *41*(3), 1–15. <https://doi.org/10.1111/jfpp.12984>
- Kubra, I. R., Murthy, P. S., & Rao, L. J. M. (2013). In vitro Antifungal Activity of Dehydrozingerone and its Fungitoxic Properties. *Journal of Food Science*, *78*(1). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.03009.x>
- Lete, I., & Allué, J. (2016). The effectiveness of ginger in the prevention of nausea and

- vomiting during pregnancy and chemotherapy. *Integrative Medicine Insights*, 11, 11–17. <https://doi.org/10.4137/IMI.S36273>
- Li, Y., Hong, Y., Han, Y., Wang, Y., & Xia, L. (2016). Chemical characterization and antioxidant activities comparison in fresh, dried, stir-frying and carbonized ginger. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1011, 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.01.009>
- Li, Y., Li, S., Meng, X., Gan, R.-Y., Zhang, J.-J., & Li, H.-B. (2017). Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients*, 9(7), 728. <https://doi.org/10.3390/nu9070728>
- Lin, R. J., Chen, C. Y., Lu, C. M., Ma, Y. H., Chung, L. Y., Wang, J. J., ... Yen, C. M. (2014). Anthelmintic constituents from ginger (*Zingiber officinale*) against *Hymenolepis nana*. *Acta Tropica*, 140, 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.07.009>
- Liu, D., Wu, M., Lu, Y., Xian, T., Wang, Y., Huang, B., ... Huang, Q. (2017). Protective effects of 6-Gingerol on vascular endothelial cell injury induced by high glucose via activation of PI3K-AKT-eNOS pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 788–795. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.037>
- Marx, W., McCarthy, A., Ried, K., McKavanagh, D., Vitetta, L., Sali, A., ... Isenring, E. (2017). The Effect of a Standardized Ginger Extract on Chemotherapy-Induced Nausea-Related Quality of Life in PatiMarx, W., McCarthy, A., Ried, K., McKavanagh, D., Vitetta, L., Sali, A., ... Isenring, E. (2017). The Effect of a Standardized Ginger Extract on Chemot. *Nutrients*, 9(8), 867. <https://doi.org/10.3390/nu9080867>
- Marx, W., Ried, K., McCarthy, A. L., Vitetta, L., Sali, A., McKavanagh, D., & Isenring, L. (2017). Ginger—Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(1), 141–146. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.865590>
- Misawa, K., Hashizume, K., Yamamoto, M., Minegishi, Y., Hase, T., & Shimotoyodome, A. (2015). Ginger extract prevents high-fat diet-induced obesity in mice via



- activation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(10), 1058–67. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.04.014>
- Nerilo, S. B., Rocha, G. H. O., Tomoike, C., Mossini, S. A. G., Grespan, R., Mikcha, J. M. G., & Machinski, M. (2016). Antifungal properties and inhibitory effects upon aflatoxin production by *Zingiber officinale* essential oil in *Aspergillus flavus*, 51(2), 286–292. <https://doi.org/10.1111/ijfs.12950>
- Oludoyin, A. P., & Adegoke, S. R. (2014). Effect of Ginger ( *Zingiber Officinale* ) Extracts on Blood Glucose in Normal and Streptozotocin--Induced Diabetic Rats. *International Journal of Clinical Nutrition*, 2(2), 32–35. <https://doi.org/10.12691/ijcn-2-2-2>
- Ota, A., & Ulrih, N. P. (2017). An overview of herbal products and secondary metabolites used for management of type two diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUL), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00436>
- Pashaei-Asl, R., Pashaei-Asl, F., Gharabaghi, P. M., Khodadadi, K., Ebrahimi, M., Ebrahimie, E., & Pashaiasl, M. (2017). The inhibitory effect of ginger extract on Ovarian cancer cell line; Application of systems biology. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(2), 241–249. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.029>
- Pattnaik, P. K., Kar, D., Kuanar, A., Sahu, A., & Mishra, B. (2016). Molecular & Biochemical characterization of selected elite accessions of ginger. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 8, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2016.09.002>
- Pournaderi, P. S., Yaghmaei, P., Khodaei, H., Noormohammadi, Z., & Hejazi, S. H. (2017). The effects of 6-Gingerol on reproductive improvement, liver functioning and Cyclooxygenase-2 gene expression in estradiol valerate – Induced polycystic ovary syndrome in Wistar rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 484(2), 461–466. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.057>
- Prasad, S., & Tyagi, A. K. (2015). Ginger and its constituents: Role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/142979>

- Qadir, M. A., Shahzadi, S. K., Bashir, A., Munir, A., & Shahzad, S. (2017). Evaluation of phenolic compounds and antioxidant and antimicrobial activities of some common herbs. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3475738>
- Rahmani, A. H., Al Shabrmi, F. M., & Aly, S. M. (2014). Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 6(2), 125–136. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(94\)00457-0](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00457-0)
- Raja, S. A., Ashraf, M., Anjum, A. A., Javeed, A., Ijaz, T., & Attiq, A. (2016). Antibacterial activity of essential oils extracted from medicinal plants against multi-drug resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Animal and Plant Sciences*, 26(2).
- Ribeiro, M. M. G. Y.-, Grespan, R., Kohiyama, C. Y., Ferreira, F. D., Mossini, S. A. G., Silva, E. L., ... Machinski, M. (2013). Effect of *Zingiber officinale* essential oil on *Fusarium verticillioides* and fumonisin production. *Food Chemistry*, 141(3), 3147–3152. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.05.144>
- Rubila, S., Ranganathan, T. V., & Sakthivel, K. M. (2016). Protective Effect of *Zingiber officinale* Against Dalton's Lymphoma Ascites Tumour by Regulating Inflammatory Mediator and Cytokines. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 180(8), 1482–1496. <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2181-x>
- Saberi, H., Keshavarzi, B., Shirpoor, A., Gharalari, F. H., & Rasmi, Y. (2017). Rescue effects of ginger extract on dose dependent radiation-induced histological and biochemical changes in the kidneys of male Wistar rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 94, 569–576. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.128>
- Sanaati, F., Najafi, S., Kashaninia, Z., & Sadeghi, M. (2016). Effect of ginger and chamomile on nausea and vomiting caused by chemotherapy in Iranian women with breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(8), 4127–4131. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.8.4127>
- Sawe, B. E. (2017). The Leading Ginger Producing Countries In The World. Retrieved from <http://www.worldatlas.com/articles/the-leading-ginger-producing-countries-in-the-world.html>

- Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, A. M. (2015). Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry*, *117*, 554–568. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.07.012>
- Sen, S., & Chakraborty, R. (2017). Revival, modernization and integration of Indian traditional herbal medicine in clinical practice: Importance, challenges and future. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, *7*(2), 234–244. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.05.006>
- Shariatpanahi, Z. V., Mokhtari, M., Taleban, F. A., Alavi, F., Surmaghi, M. H. S., Mehrabi, Y., & Shahbazi, S. (2013). Effect of enteral feeding with ginger extract in acute respiratory distress syndrome. *Journal of Critical Care*, *28*(2), 217.e1-217.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.04.017>
- Shawahna, R., & Taha, A. (2017). Which potential harms and benefits of using ginger in the management of nausea and vomiting of pregnancy should be addressed? a consensual study among pregnant women and gynecologists. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *17*(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1717-0>
- Si, W., Chen, Y. P., Zhang, J., Chen, Z. Y., & Chung, H. Y. (2018). Antioxidant activities of ginger extract and its constituents toward lipids. *Food Chemistry*, *239*, 1117–1125. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.055>
- Srinivasan, K. (2017). Ginger rhizomes (*Zingiber officinale*): A spice with multiple health beneficial potentials. *PharmaNutrition*, *5*(1), 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2017.01.001>
- Stevens, P. F. (2017). Angiosperm Phylogeny Website. Retrieved from <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>.
- Stoner, G. D. (2013). Ginger: is it ready for prime time? *Cancer Prev Res (Phila)*, *6*(4), 257–262. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-13-0055>
- Tohma, H., Gülçin, İ., Bursal, E., Gören, A. C., Alwasel, S. H., & Köksal, E. (2017). Antioxidant activity and phenolic compounds of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) determined by HPLC-MS/MS. *Journal of Food Measurement and Characterization*, *11*(2), 556–566. <https://doi.org/10.1007/s11694-016-9423-z>

- Villalvilla, A., Silva, J. A. da, Largo, R., Gualillo, O., Vieira, P. C., Beaumont, G. H., & Gómez, R. (2014). 6-Shogaol inhibits chondrocytes' innate immune responses and cathepsin-K activity. *Molecular Nutrition and Food Research*, 58(2), 256–266. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200833>
- Wang, J., Ke, W., Bao, R., Hu, X., & Chen, F. (2017). Beneficial effects of ginger *Zingiber officinale* Roscoe on obesity and metabolic syndrome: a review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1398(1), 83–98. <https://doi.org/10.1111/nyas.13375>
- Wohlmuth, H. (2008). Phytochemistry and pharmacology of plants from the ginger family, Zingiberaceae. *Theses*, 1–237.
- World Health Organization. (1999). WHO monographs on selected medicinal plants. *Essential Medicines and Health Products Information Portal*, 1, 183–194. Retrieved from <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/>
- Zambrano, E. B. (2015). Diversidade genética e química em germoplasma de gengibre (*Zingiber officinale*), 1–168.
- Zhang, F., Thakur, K., Hu, F., Zhang, J.-G., & Wei, Z.-J. (2017). Cross-talk between 10-gingerol and its anti-cancerous potential: a recent update. *Food Funct.*, 8(8), 2635–2649. <https://doi.org/10.1039/C7FO00844A>
- Zhou, Y., Li, Y., Zhou, T., Zheng, J., Li, S., & Li, H. Bin. (2016). Dietary natural products for prevention and treatment of liver cancer. *Nutrients*, 8(3), 1–23. <https://doi.org/10.3390/nu8030156>