

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



## **Plantas e produtos vegetais com ação no sistema digestivo**

### **Gengibre e os seus efeitos terapêuticos**

**Carina Campos Sacoor**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2020**

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Plantas e produtos vegetais com ação no sistema digestivo**

**Gengibre e os seus efeitos terapêuticos**

**Carina Campos Sacoor**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Auxiliar, Doutora Rita Maria Olivença Trindade dos Santos  
Serrano**

**2020**



## Resumo

No domínio da nutrição, desde a antiguidade que se explora as propriedades benéficas medicinais dos produtos naturais, nomeadamente as plantas.

Os rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae), vulgarmente conhecidos como gengibre, são extremamente utilizados na cozinha como tempero e especiaria, e também traz inúmeros efeitos benéficos para a saúde. Os rizomas são utilizados há mais de dois mil anos nos vários sistemas tradicionais da medicina para tratar artrite, reumatismo, estados hipertensivos, dores musculares, dores de garganta, entorses, câibras, asma, catarro, derrames, febre, doenças infecciosas, doenças nervosas, gengivite, dor de dentes, demência e diabetes. O gengibre também é utilizado como medicamento caseiro e tem um elevado valor no tratamento e prevenção de várias doenças gástricas, como indigestão, constipação, dispepsia, náusea, vômito, gastrite, desconforto epigástrico, ulcerações gástricas, arrotos e estudos científicos que vieram validar a sua utilização etnomedicinal. Foi também demonstrado que o gengibre é eficaz na prevenção de úlceras gástricas induzidas por: anti-inflamatórios não-esteróides [AINEs como a indometacina, a aspirina]; a reserpina; o etanol; stresse (hipotérmico e natação); ácido acético e ulcerações gástricas induzidas pela bactéria *Helicobacter pylori* em animais de laboratório. Vários estudos clínicos e estudos pré-clínicos também demonstraram que o gengibre possui efeitos antieméticos contra diferentes estímulos emetogénicos. No entanto, existem relatos conflitantes relativamente à sua eficácia, especialmente na prevenção de náuseas, vômitos e enjoos que são induzidos pela quimioterapia, que impedem de chegar a uma conclusão sólida sobre a eficácia do gengibre como um amplo espectro antiemético. Demonstrou-se que o gengibre possui propriedades antioxidantes, eliminador de radicais livres, inibição da peroxidação lipídica e que essas propriedades possam ter contribuído para os efeitos gastroprotetores observados.

Esta monografia resume os vários efeitos gastroprotetores do gengibre entre outras propriedades relevantes, a sua história e fitoquímica, e também denota aspectos que garantem pesquisas futuras para estabelecer sua atividade e utilidade como agente gastroprotetor em humanos.

**Palavras-chave:** Gengibre, propriedades gastroprotectoras, *Zingiber officinale*, Química, Farmacologia



## **Abstract**

In the field of nutrition, the beneficial medicinal properties of natural products, including plants, have been explored since ancient times.

The rhizomes of *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae), commonly known as ginger is a significant kitchen spice and also possess a numerous health benefits. The rhizomes have been used for more than two thousand years in the various traditional systems of medicine to treat arthritis, rheumatism, hypertension, muscular aches, pains, sore throats, sprains, cramps, asthma, catarrh, stroke, fever, infectious diseases, nervous diseases, gingivitis, toothache, dementia and diabetes.

Ginger is also used as home remedy and is of immense value in treating various gastric ailments like indigestion, constipation, dyspepsia, nausea, vomiting, gastritis, epigastric discomfort, gastric ulcerations, belching, bloating and scientific studies have validated the ethnomedicinal uses. Ginger is also shown to be effective in preventing gastric ulcers induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs like indomethacin, aspirin], reserpine, ethanol, stress (hypothermic and swimming), acetic acid and *Helicobacter pylori*-induced gastric ulcerations in laboratory animals. Various preclinical and clinical studies have also shown ginger to possess anti-emetic effects against different emetogenic stimuli. However, conflicting reports especially in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting and motion sickness prevent us from drawing any firm conclusion on its effectiveness as a broad-spectrum anti-emetic. Ginger has been shown to possess free radical scavenging, antioxidant; inhibition of lipid peroxidation and that these properties might have contributed to the observed gastroprotective effects.

This monography summarizes the various gastroprotective effects of ginger, its history and phytochemistry, and also emphasizes on aspects that warranty future research to establish its activity and utility as a gastroprotective agent in humans.

**Keywords:** Ginger, gastroprotective properties, *Zingiber officinale*, Chemistry, Pharmacology

## **Abreviaturas**

AFLD – doença hepática gordurosa alcoólica

AINEs – anti-inflamatórios não-esteróides

ALP – Fosfatase alcalina

ALT – alanina aminotransferase

APC – actividade preventiva do cancro

AST – Aspartato transaminase

AUC – área sob a curva (*area under the curve*)

BHT – hidroxitolueno butilado

CC – cancro do cólon

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2

CU – colite ulcerosa

DHL – dieta hiperlipídica

DNA – ácido desoxirribonucleico

DPPH – 2,2-difenil-1-picril-hidrazil

EG – Extracto de gengibre

EOG – extracto oleoso de gengibre

GI – gastrointestinal

IC<sub>50</sub> – metade da concentração inibitória máxima

IL-1b – interleucina 1 beta

LPS – lipopolissacarídeos

MBE – membrana borda em escova

MDA – malondialdeído

MTC – Medicina tradicional chinesa

NF-kB – factor nuclear kappa B

NO – óxido nítrico

OFG – óleo fixo de gengibre

PaCa – cancro do pâncreas

PARP – Poli Adenosina difosfato Ribose

PGE2 – prostaglandina-E2

ROS – espécies reactivas de oxigénio

TGI – tracto gastrointestinal

TNF- $\alpha$  – Factores de Necrose Tumoral Alfa

TXB2 – tromboxano-B2



## Índice

Resumo .....	3
Abstract .....	5
Abreviaturas .....	6
Índice .....	8
Índice de Figuras .....	10
Índice de Tabelas.....	11
1 – Introdução .....	12
2 – Metodologia .....	13
3 – História do Gengibre.....	14
Figura 1 – Múltiplas atividades nutracêuticas do gengibre validadas experimentalmente, adaptado de (19).....	14
Tabela 1 – Usos tradicionais do rizoma de gengibre em diferentes países, adaptado de (21). 15	15
4 – Descrição Botânica do Gengibre .....	16
Figura 2 – <i>Zinzingber officinale</i> Roscoe (22).....	16
5 – Fitoquímica do Gengibre .....	17
6 – Efeitos gastroprotetores do gengibre .....	18
6.1 – Ação estimulante digestiva.....	18
Figura 3 – Estruturas químicas de alguns compostos do gengibre. ....	19
Tabela 2 – Ação estimulante digestiva do gengibre ( <i>Zingiber officinale</i> ) e os seus efeitos benéficos no trato gastrointestinal em modelos experimentais, adaptado de (19).....	19
6.2 – Efeitos benéficos no trato gastrointestinal .....	20
6.3 – Redutor lipídico e anti-obesidade .....	20
Tabela 3 – Efeitos hipolipidêmicos e de anti-obesidade do gengibre e dos seus bioactivos em modelos experimentais. ....	21
6.4 – Efeito antidiabético .....	23

Tabela 4 – Efeitos antidiabéticos do gengibre ( <i>Zingiber officinale</i> ) e dos seus bioactivos em modelos humanos e experimentais.....	24
6.5 – Atividade antioxidante .....	25
6.6 – Propriedade anti-inflamatória.....	27
6.7 - Atividade preventiva do cancro.....	27
Tabela 5 – Actividade preventiva do cancro do gengibre ( <i>Zingiber officinale</i> ) e dos seus bioativos em modelos experimentais.....	28
6.8 – Outros efeitos na saúde do gengibre .....	29
7 – Efeitos tóxicos do gengibre.....	30
8 – Utilização e Dosagens.....	32
8.1 – Utilização e Eficácia .....	32
8.2 – Dosagens .....	33
9 – Efeitos Secundários, Segurança e Interações .....	34
9.1 – Efeitos Secundários e Segurança.....	34
9.2 – Interações Medicamentosas .....	35
10 – Conclusão.....	36
Referências Bibliográficas .....	37

## Índice de Figuras

Figura 1 – Múltiplas actividades nutracêuticas do gengibre validadas experimentalmente, adaptado de .....	14
Figura 2 – <i>Zinzinger officinale Roscoe</i> .....	16
Figura 3 – Estruturas químicas de alguns compostos do gengibre. ....	19

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Usos tradicionais do rizoma de gengibre em diferentes países, adaptado de (21).	15
Tabela 2 – Acção estimulante digestiva do gengibre ( <i>Zingiber officinale</i> ) e os seus efeitos benéficos no trato gastrointestinal em modelos experimentais, adaptado de (19).....	19
Tabela 3 – Efeitos hipolipidémicos e de anti-obesidade do gengibre e dos seus bioactivos em modelos experimentais. ....	21
Tabela 4 – Efeitos antidiabéticos do gengibre ( <i>Zingiber officinale</i> ) e dos seus bioactivos em modelos humanos e experimentais.....	24
Tabela 5 – Actividade preventiva do cancro do gengibre ( <i>Zingiber officinale</i> ) e dos seus bioactivos em modelos experimentais.....	28

## 1 – Introdução

A dependência dos seres humanos em plantas medicinais para curar várias doenças é documentada desde que a história tem sido registada. Inicialmente, as pessoas confiavam nas plantas como alimento, o que as protegia de ameaças fisiológicas (1,2). Recentemente, várias investigações científicas levaram ao reconhecimento de um *status* seguro para os produtos de origem natural. No domínio da nutrição, foram feitos grandes esforços para explorar a promoção do potencial na saúde de muitas plantas culinárias. O conhecimento gerado por esses estudos resultou no desenvolvimento de conceitos modernos, por exemplo, alimentos funcionais e nutracêuticos, nutrição ideal, e sinergia alimentar (2–4). A consciencialização do consumidor foi a força orientadora por detrás do sucesso dos alimentos saudáveis que conquistaram o mercado global da nutrição (5). Pessoas que consomem uma dieta rica em componentes funcionais ou bioativos têm menor risco de doenças crónicas (6,7). Os alimentos funcionais predominantes no mercado incluem: chá verde, soja, linho, brócolos, sumo de uva, repolho, tomate, framboesa, melancia, *psyllium*, aveia e cevada, cebola, alho, etc. (1,8,9). Alguns produtos culinários, como o alho, cebola, gengibre, feno-grego, etc., estão a ser utilizados para dar sabores e aromas específicos às refeições. Tais plantas têm uma rica fitoquímica correlacionada com seu potencial de promoção da saúde (10,11). O gengibre é uma das plantas mais consumidas com uma variedade de aplicações em medicamentos tradicionais, como na medicina chinesa, Ayurveda e Unani-Tibb (2,12).

O gengibre, o rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae), é uma planta originária da região indo-malaia e atualmente é uma das culturas amplamente distribuída nos trópicos da Ásia, África, América e Austrália (13). Tem sido usado como tempero e medicamento há mais de 2000 anos e, mais recentemente, como suplemento dietético. O nome *Z. officinale* deriva do botânico William Roscoe (1807) (13). "Zingiberis" é a palavra grega derivada do sânscrito "shringavera" que significa "em forma de chifres de veado". O gengibre possui sabor e odor pungentes devido à presença de óleos voláteis, ingredientes ativos que apresentam várias propriedades farmacológicas, incluindo propriedades anti-eméticas, anti-trombóticas, antimicrobianas, anticancerígenas, antioxidantes e anti-inflamatórias, foram documentadas para preparações de gengibre em estudos *in vitro* e/ou animais. Além disso, foi relatado que o gengibre tem inibição da agregação plaquetária e das prostaglandinas, acção hipoglicémica, hipo e hipertensiva, cardíaca, e propriedades anti-hipercolesterolemica, colagógica e estomacal. Além disso, o gengibre é uma fonte rica de fitoquímicos, compostos

bioativos, que têm efeitos potencialmente protetores contra várias doenças. De facto, é um forte antioxidante, que evita a formação de radicais livres (13,14).

Atualmente, existem evidências promissoras sobre as propriedades promotoras da saúde do gengibre, o qual é consumido cada vez em mais países. Nos países da Europa, estima-se que o consumo aparente de gengibre tenha atingido 58.000 toneladas em 2014. Devido à sua abundância, baixo custo e segurança no consumo, o gengibre tem sido objeto de intensa pesquisa científica, e muito conhecimento das atividades biológicas benéficas à saúde do gengibre e seus constituintes bioativos foram encontrados na última década (15).

Salvo a documentação sobre a eficácia clínica do potencial anti-inflamatório e o conhecimento empírico predominante sobre sua eficácia para com problemas GI, e para promover um tracto GI (TGI) saudável, as evidências científicas para todos os outros potenciais efeitos na saúde em humanos são escassos. No entanto, os rizomas de *Z. officinale* prometem ser um excelente nutracêutico entre as especiarias, tendo em vista os múltiplos efeitos fisiológicos benéficos à saúde que se sabe exercer na pesquisa translacional (Figura 1), e esta especiaria merece ser considerada como um componente natural e necessário da nossa dieta diária, para além do seu papel em conferir sabor e aroma à nossa comida.

Esta monografia tem como objectivo resumir os vários efeitos gastroprotetores do gengibre, a sua história e fitoquímica, sua toxicidade, e também denotar aspectos que garantam pesquisas futuras para estabelecer a sua actividade e utilidade como agente gastroprotector em humanos.

## **2 – Metodologia**

Pesquisas sistemáticas da literatura foram realizadas no *National Center for Biotechnology Information* (via Pubmed), Elsevier, ScienceDirect, Google Academic e entre outros motores de pesquisa científica. Os bancos de dados foram pesquisados desde o início de novembro de 2019 até o final de janeiro de 2020. De entre as palavras-chave foram encontrados mais de 2500 artigos científicos, dos quais foram selecionados cerca de 250 artigos consoante a sua significância científica e data de publicação. Foram impostas restrições quanto ao idioma da publicação sendo a língua inglesa a seleccionada. Estudos clínicos controlados e não controlados, estudos pré-clínicos e revisões foram elegíveis para inclusão.

### 3 – História do Gengibre

O gengibre é usado mundialmente como tempero de cozinha, condimento e medicamento tradicional à base de planta. Os chineses usam gengibre há pelo menos 2500 anos como auxílio digestivo e medicamento anti-emético, para tratar distúrbios hemorrágicos e reumatismo; também foi usado para tratar a calvície, dor de dentes, mordida de cobra e condições respiratórias (16,17). Na Medicina Tradicional Chinesa (MTC), o gengibre é considerado uma erva yang pungente, seca e rubefaciente, utilizada para doenças causadas por climas frios e húmidos. O gengibre é usado extensivamente na Ayurveda, a medicina tradicional da Índia, para bloquear a coagulação excessiva (doença cardíaca), reduzir o colesterol e combater a artrite. Na Malásia e na Indonésia, a sopa de gengibre é dada a novas mães por 30 dias após o parto de forma a ajudar a aquecê-las e a depurar as impurezas. Na medicina árabe, o gengibre é considerado um afrodisíaco (17,18). Alguns africanos acreditam que comer gengibre regularmente ajudará a repelir mosquitos (16,17). O gengibre migrou para o oeste da Europa nos tempos grego e romano. Os gregos embrulharam gengibre no pão e o comeram após as refeições como auxílio digestivo. Posteriormente, o gengibre foi incorporado diretamente ao pão e outras confecções, como pão de gengibre.



**Figura 1** – Múltiplas atividades nutracêuticas do gengibre validadas experimentalmente, adaptado de (19).

O gengibre foi tão valorizado pelos espanhóis que estes estabeleceram plantações de gengibre na Jamaica no século XVII. Os médicos ecléticos do século XIX confiavam no gengibre para induzir a transpiração, melhorar o apetite e reduzir as náuseas e também como um calmante tópico. Atualmente, o gengibre é extensivamente cultivado da Ásia até à África e no Caribe, e é utilizado mundialmente como medicamento contra problemas gastrointestinais (GI) tais como náuseas, como antiespasmódico e também como rubefaciente em caso de calafrios (16,17). O gengibre também é amplamente consumido como um agente aromatizante; estima-se que na Índia, o consumo médio diário seja de 8 a 10 g de raiz de gengibre fresco (17,20). A infecção pelo vírus Epstein-Barr está entre as razões do cancro. É relatado que o gengibre inibe esta infecção viral e, dessa forma, previne o cancro (17). A Comissão Alemã também aprovou o uso da raiz de gengibre como tratamento para dispepsia e como profilático contra enjoos (17). Também se encontra amplamente outras aplicações em outros sistemas tradicionais e populares da medicina (Tabela 1) (21).

**Tabela 1** – Usos tradicionais do rizoma de gengibre em diferentes países, adaptado de (21).

País	Propriedades Farmacológicas
Nações Árabes	Afrodisíaco, antiemético, estomacal, carminativo; frio, dores de cabeça, náusea, dor de estômago, enjoos, diarreia, ajuda na digestão, tratamento de artrite, condições reumatológicas, desconforto muscular, carminativo e anti-flatulente
Birmânia	Agente anti-gripe, condições reumatológicas antieméticas, carminativas, constipação, náusea, enjoo de movimento e enjoo matinal e dor de estômago
China	Antiemético, antitússico, expectorante, diaforético, anti-hipertensivo, artrite, condições reumatológicas, desconforto muscular, enjoos e enjoo matinal, carminativo e anti-flatulente
Congo	Contra constipações comuns, antiemético, artrite, condições reumatológicas, carminativas, anti-flatulente, constipações, náuseas e dores de estômago
Europa	Antiemético, ajuda digestiva, carminativa, anti-flatulente, constipação, náusea
Alemanha	Antiemético, ajuda digestiva, prevenindo enjoos
Grécia	Ajuda digestiva, condições antieméticas, reumatológicas, enjoo e enjoo matinal
Índia	Ajuda antiespasmódica, anti-inflamatória, antiemética, afrodisíaca, adstringente, digestiva, enjoos e enjoo matinal. Antitrombótico e antiartrítico
Indonésia	Melhorando a fadiga, anti-hipertensivo, ajuda digestiva, antirreumático, carminativo, anti-flatulente, frio, náusea
Japão	Antiemético, anti-tussígeno, expectorante, diaforético, carminativo, anti-flatulente, frio, náusea
Srilanka	Agente carminativo, diaforético, antiespasmódico, expectorante, circulatório periférico, adstringente, estimulante do apetite, agente anti-inflamatório
Tibete	Carminativo, diaforético, antiespasmódico, expectorante, estimulante circulatório periférico, adstringente, estimulante do apetite, agente anti-inflamatório, diurético e auxiliar digestivo
U.S.A.	Carminativo, estomacal, antiespasmódico, diaforético, contra enjoos de movimento e a enjoos matinais



#### 4 – Descrição Botânica do Gengibre

O gengibre é uma espécie incluída na família Zingiberaceae (Figura 2). Esta família abrange até 24 gêneros e cerca de 300 espécies. O gênero *Zingiber* também tem cerca de 20 espécies. A planta de gengibre possui raízes tuberosas ou rizomatosas perenes. A planta gera uma haste anual vertical (pseudo-caule), de 60 a 90 cm de altura, com folhas verde-escuras. Suas hastes estão cobertas com bainhas planas que podem ser retiradas da haste; 8-12 folhas estão presentes no caule. As folhas são como lâminas longas ou chatas; são de forma alternada (alternativas), lança tardia, lança linear tardia, espículos, 10 a 21 cm de altura e 2 a 2,5 cm de largura. O glomérulo ergue-se isoladamente do caule em uma haste pequena. A distância ao solo do glomérulo é de 12 a 30 cm; tem a forma de uma cabeça cercada por lâminas. A última



**Figura 2** – *Zinzinber officinale* Roscoe (22).

lâmina é separada gradualmente. O glomérulo é mais ou menos do tamanho de um polegar. As flores são pequenas e de cor amarelo pálido. As anteras são duplas, coroadas, longas, arenosas, canalizadas e em forma de chifre. O ovário é oval e de três células, cada um dos quais contém muitos óvulos e anteras peludas periféricas em forma de funil e um estigma em forma de

filamento, com anteras em forma de chifre logo abaixo do ápice. A planta é amplamente cultivada em toda a Índia, Bangladesh, Taiwan, Jamaica e Nigéria. Esta planta perene cresce em climas quentes (2,14,17,23–25).

## 5 – Fitoquímica do Gengibre

O gengibre é um dos agentes dietéticos altamente investigados pelos seus constituintes químicos. Variados estudos demonstraram que contém uma grande variedade de compostos voláteis e não voláteis, e também que sua concentração varia conforme as condições de crescimento, temperatura, colheita e processamento (13,19,21,24,26,27). A análise química do gengibre mostra que este contém mais de 400 compostos diferentes. Os principais constituintes dos rizomas de gengibre são hidratos de carbono (50 a 70%), lípidos (3 a 8%), terpenos e compostos fenólicos. Acredita-se que o aroma característico do gengibre seja devido à presença de compostos voláteis como canfeno,  $\beta$ -phandandreno, curcumeno, cineol, acetato de geranyl, terfineol, terpenos, borneol, geraniol, limoneno,  $\beta$ -elemeno, zingiberol, linalol,  $\alpha$ -zingibereno,  $\beta$ -sesquifelandreno,  $\beta$ -bisabolenol, zingiberenol e  $\alpha$ -farneseno (13,19,21,24,26,27). As moléculas não voláteis, como os gingeróis (23 a 25%), os shogaols (18 a 25%), os paradóis e a zingerona, dão pungência ao gengibre e são responsáveis pela sensação rubefaciente na boca (13,19,21,24,26,27).

O gengibre fresco também contém gingeróis, uma série de homólogos químicos diferenciados pelo comprimento de suas cadeias alquil não ramificadas; [3]-, [6]-, [8]-, [10]- e [12]-gereróis e com uma cadeia lateral com 7, 10, 12, 14 ou 16 átomos de carbono, respectivamente, como os principais componentes activos. De todos os gingeróis, o composto 6-gingerol é o mais abundante. Os gingeróis são termolábeis e sofrem desidratação para formar rapidamente os shogaols correspondentes. Os shogaols podem ainda ser convertidos em paradóis por hidrogenação. Os outros constituintes presentes são neral, capsaicina, gengiviol, galanolactona, ácido gingossulfónico, galactosilgliceróis, gengerglicolípidos, diarilheptanóides e fitoesteróis. Além destes, aminoácidos, fibras brutas, cinzas, proteínas, vitaminas (p. ex., ácido nicotínico e vitamina A) e minerais também estão presentes (13,19,21,24,26,27). Algumas das estruturas químicas estão representadas na Figura 3.

## **6 – Efeitos gastroprotetores do gengibre**

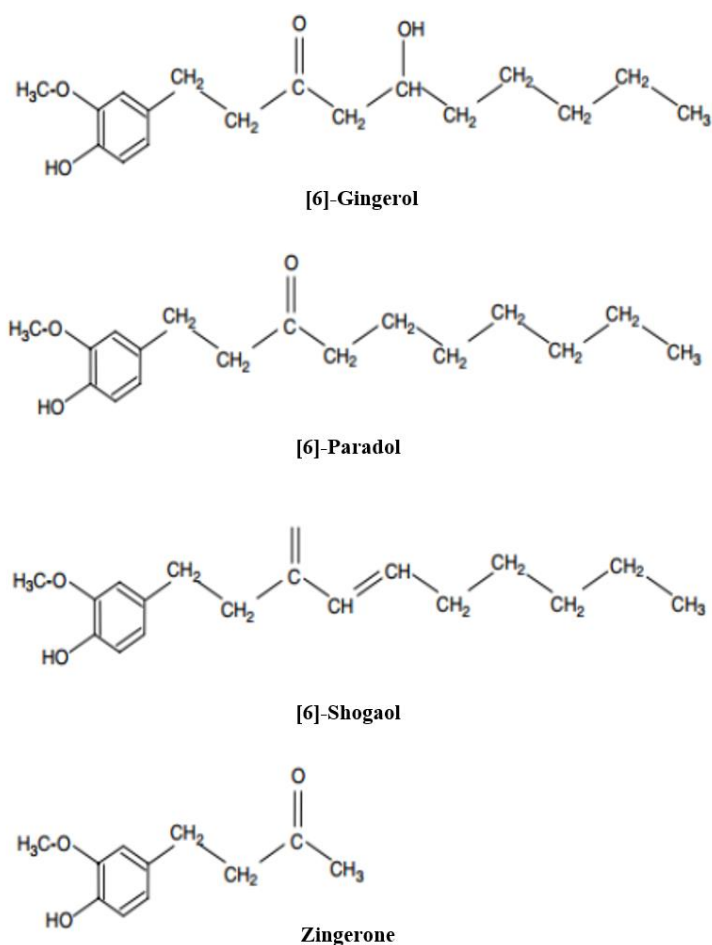
Na medicina tradicional, o rizoma de gengibre em pó (*Zingiber officinale* Roscoe, Zingiberaceae) tem sido utilizado há milénios para aliviar os sintomas de doenças GI (19,28,29). Estudos clínicos demonstraram que o gengibre é eficaz na redução de enjoos, náuseas e vômitos, no pós-operatório, na hiperémese gravídica e na hipo-motilidade gástrica (30).

### **6.1 – Ação estimulante digestiva**

A acção estimulante digestiva do gengibre é provavelmente a experiência mais comum. O gengibre possui uma acção sialagoga, estimulando a produção de saliva e possibilitando uma melhor deglutição. Especiarias como o gengibre são medicamentos comuns utilizados em medicamentos tradicionais ou ingredientes de preparações farmacológicas para curar/tratar distúrbios digestivos. O mecanismo de acção estimulante digestiva do gengibre foi entendido em estudos com animais (Tabela 2) (31).

Foi documentado que o gengibre estimula a produção de ácido biliar pelo fígado e sua secreção na bÍlis. Sabe-se que os ácidos biliares desempenham um papel importante na digestão e na absorção de gorduras da dieta. A ingestão de gengibre na dieta também estimula a atividade de outras enzimas digestivas como a lipase do pâncreas, a amilase e proteases (tripsina, quimotripsina e carboxipeptidase) (19,32).

As enzimas digestivas terminais que são segregadas pela mucosa do intestino delgado, que incluem as dissacarídases, também são estimuladas de forma benéfica pelo gengibre. Foi reportado de que o gengibre na dieta estimula a digestão e absorção de gorduras em dietas com alto teor de gordura, devido ao aumento da secreção de sais biliares e aumentando a atividade da lipase pancreática (33). O tempo de trânsito alimentar no TGI é reduzido significativamente pelo gengibre em experiências com ratos, isto devido a uma digestão facilitada (34). Entre as várias especiarias que são entendidas como estimuladoras do sistema digestivo, o gengibre provavelmente deve ser classificado como de topo com base nas evidências disponíveis (31).



**Figura 3 – Estruturas químicas de alguns compostos do gengibre.**

**Tabela 2 – Acção estimulante digestiva do gengibre (*Zingiber officinale*) e os seus efeitos benéficos no trato gastrointestinal em modelos experimentais, adaptado de (19).**

Modelo animal	Efeito benéfico demonstrado	
Acção estimulante digestiva	Rato	Estimula a produção e secreção de ácido biliar pelo fígado
	Rato	Estimula significativamente a actividade das enzimas digestivas terminais da mucosa do intestino delgado
	Rato	Estimula significativamente a actividade das enzimas digestivas do pâncreas - lipase, amilase e proteases
	Rato	Digestão e absorção de gorduras melhoradas em situação de alimentação com alto teor de gorduras através de uma maior secreção de ácidos biliares e actividade estimulada da lipase pancreática
Efeitos benéficos no TGI	Rato	Uma benéfica fluidez alterada da MBE intestinal e a propriedade de permeabilidade passiva que resulta de um aumento da superfície intestinal
	Rato	Aumento da absorção intestinal de beta-caroteno
	Rato	Maior absorção e biodisponibilidade do beta-caroteno administrado por via oral
	Rato	Aumento da absorção intestinal de ferro, zinco e cálcio

## **6.2 – Efeitos benéficos no trato gastrointestinal**

Também foi reportado que o efeito gastroprotetor do gengibre tem efeitos positivos nas glicoproteínas da mucosa intestinal, diminuindo as lesões da mucosa em ratos (Tabela 2) (35). Foi demonstrado que o gengibre induz uma alteração na fluidez e na permeabilidade da membrana da borda em escova intestinal (MBE), associada ao aumento do comprimento e perímetro das microvilosidades, que resulta num aumento da superfície absorvente do intestino delgado (36). Essas alterações ultra-estruturais benéficas no epitélio intestinal foram evidentes em ratos Wistar mantidos numa dieta com gengibre (0,05%) durante oito semanas. A fluidez aumentada da MBE foi revelada nos animais alimentados com a especiaria através do estudo da fluidez da membrana utilizando uma sonda fluorescente apolar. Isso foi acompanhado por um rácio reduzido de colesterol: fosfolípidos nas regiões jejunal e ileal do intestino delgado e atividades aumentadas das enzimas-glicil-glicina dipeptidase, leucina aminopeptidase e  $\gamma$ -glutamil transpeptidase na MBE da mucosa do intestino delgado. Isso é indicativo de uma modulação na dinâmica da membrana devido à interação bioativa da especiaria lipofílica com os lípidos circundantes e as porções hidrofóbicas nas proximidades dessas proteínas enzimáticas da membrana, que resultam em restrições estéricas diminuídas para a última e alterando sua conformação (36).

O gengibre tem sido investigado para uma possível influência na absorção intestinal de ferro, zinco, cálcio e beta-caroteno, examinando a absorção destes nutrientes pelo intestino de ratos pré-alimentados com gengibre. Foi verificada uma maior absorção *in vitro* de ferro, zinco, cálcio e beta-caroteno no intestino destes animais (37). O gengibre altera as características de permeação, presumivelmente através do aumento da superfície absorvente e, assim, melhora a absorção intestinal dos micronutrientes. Também foi observada uma maior absorção e biodisponibilidade do beta-caroteno administrado por via oral em ratos pré-alimentados com gengibre (38). Assim, o gengibre na dieta exerce uma influência benéfica no TGI, não apenas através da melhoria do *status* antioxidante, mas também através da modulação da ultra-estrutura da MBE que facilita a absorção dos micronutrientes.

## **6.3 – Redutor lipídico e anti-obesidade**

Existem alguns estudos sobre a eficácia do gengibre na supressão do colesterol e na acumulação de lípidos (Tabela 3). A eficácia hipolipidémica do gengibre é benéfica no controlo do peso e, portanto, reduz o risco de doenças cardiovasculares. Em ratos alimentados com oleorresina de gengibre a 0,5%, juntamente com uma dieta com colesterol a 1% durante 20 dias, os níveis de

colesterol sérico e hepático foram mais baixos e o colesterol fecal foi maior em comparação ao grupo de controlo (19). Estes autores inferem que o efeito da oleoresina de gengibre foi devido à interferência na absorção do colesterol. Foi também observado um efeito benéfico sobre o colesterol sérico quando ratos foram alimentados com 10% de gengibre numa dieta a 1% de colesterol durante 24 dias. O colesterol sérico elevado em ratos, o qual foi induzido pela alimentação de 1% de colesterol na dieta foi reduzido significativamente pelos 10% de gengibre inseridos na dieta. Os ratos hipercolesterolémicos tratados com infusão aquosa de gengibre produziram uma diminuição significativa no colesterol total sérico, LDL e triglicéridos após 2-4 semanas de tratamento e melhoraram a relação colesterol total/HDL (38). Além do efeito anti-hiperglicémico do extracto de gengibre (EG) etanólico (200 mg/kg) em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina alimentados por via oral durante 20 dias, o colesterol total sérico e os triglicéridos reduziram de valores e o HDL aumentou, estabelecendo o potencial do gengibre na dislipidémia diabética (39). No entanto, o gengibre na dieta não apresentou um efeito redutor do colesterol em ratos com hipercolesterolémia induzida quando incluídos no nível de 0,04% (pó seco) (40). Entende-se que o gengibre inibe a HMG-CoA redutase e activa os receptores LDL em ratos diabéticos (41).

**Tabela 3** – Efeitos hipolipidémicos e de anti-obesidade do gengibre e dos seus bioactivos em modelos experimentais.

Modelo animal	Efeito benéfico demonstrado	
Efeito hipocolesterolémico	Ratos alimentados a 1% de colesterol	A oleoresina a 0,5% reduziu o colesterol sérico e hepático; maior excreção fecal de esteróis
	Ratos alimentados a 1% de colesterol	10% de pó seco reduziu o colesterol sérico; A oleoresina em dose única foi ineficaz
	Ratos alimentados a 1% de colesterol	0,04% de pó seco na dieta foi ineficaz
	Ratos hipercolesterolémicos	A infusão aquosa de gengibre diminuiu o colesterol total sérico, o colesterol LDL e os triglicéridos após 4 semanas
	Ratos	Foi observada uma redução no colesterol sérico com a administração de gengibre (500 mg/kg durante 4 semanas) sem qualquer alteração nos níveis séricos de triglicéridos
	Ratos diabéticos	O extrato de gengibre (200 mg/kg) alimentado durante 20 dias reduziu o colesterol total sérico e os triglicéridos; aumento do colesterol HDL
Efeito anti-obesidade	Ratinhos desmamados	O aumento da adiposidade na dieta rica em gorduras foi reduzido pelo gengibre da dieta, tendo como alvo o metabolismo do colesterol e a oxidação dos ácidos gordos
	Ratinhos C57BL/6J	Aumento do gasto energético e atenuação da obesidade induzida pela dieta pelo EG via sinalização PPAR $\delta$ nos adipócitos
	Ratos	O Gingerol (75 mg kg <sup>-1</sup> durante 30 dias) impediu a hiperlipidémia induzida por dieta hiperlipídica, modulando a expressão de enzimas do metabolismo do colesterol

Foi reportado o efeito do EG aquoso administrado em ratos através de via oral sobre os níveis séricos de colesterol e triglicéridos, bem como a produção de tromboxano-B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) e prostaglandina-E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) nas plaquetas dos ratos (42). O colesterol sérico foi reduzido significativamente com a administração de gengibre (500 mg/kg durante quatro semanas) sem qualquer alteração nos níveis séricos de triglicéridos. A administração de gengibre também causou uma redução significativa dos níveis séricos de PGE<sub>2</sub> e TXB<sub>2</sub>. Estes resultados sugerem adicionalmente que o gengibre pode ser um agente antitrombótico e anti-inflamatório. Assim, deve-se notar que, embora se saiba que o gengibre na dieta estimula a digestão e a absorção de gordura na alimentação rica em gorduras, aumentando a secreção de sais biliares e aumentando a actividade da lipase pancreática (33), esta especiaria é eficaz na supressão do colesterol do corpo e na acumulação de lípidos no corpo e, portanto, ajudará no controlo de peso.

Pode-se esperar que os fitoquímicos anti-obesogénicos aumentem o catabolismo lipídico, estimulando o receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma  $\delta$  (PPAR $\delta$ ). Demonstrou-se que o gengibre regula a via de sinalização do PPAR $\gamma$  nos adipócitos e exerce os efeitos anti-obesidade em ratinhos C57BL/6J (43). O EG aumentou a queima de calorias e atenuou a obesidade induzida pela dieta. O EG também melhorou a capacidade de corrida (uma maior resistência física) e a expressão génica do alvo-PPAR $\delta$  regulada no músculo esquelético e no fígado. O 6-Shogaol e 6-gingerol, que atuam como ligandos de PPAR $\delta$ , estimularam a expressão génica PPAR $\delta$ -dependente em culturas de miotubos de músculo esquelético humano. Este estudo sugeriu que o EG (que contém 6-shogaol e 6-gingerol) atenuou a obesidade induzida e melhorou a capacidade de resistência ao exercício, aumentando o catabolismo da gordura no músculo esquelético através da activação da via PPAR $\delta$ , sendo o bioativo do gengibre responsável pelos efeitos regulatórios na sinalização PPAR $\delta$  (43).

As principais vias hepáticas alvos dos fitoquímicos anti-obesogénicos do gengibre foram avaliadas em ratos desmamados (44). O aumento da adiposidade no grupo controlo com alto teor de gordura foi significativamente reduzida na intervenção dietética com 6-gingerol sem que a ingestão dos alimentos fosse afetada. Os fitoquímicos do gengibre têm como alvo o metabolismo do colesterol e a oxidação dos ácidos gordos, com consequências anti-obesogénicas e hipocolesterolémicas. Os efeitos do gingerol administrado por via oral (75 mg kg<sup>-1</sup> durante 30 dias) nas enzimas do metabolismo lipídico, como a sintase de ácidos gordos, acetil-CoA carboxilase, carnitina palmitoil transferase, HMG-CoA redutase, lecitina colina aciltransferase e lipoproteína lipase, também assim como nos marcadores inflamatórios (TNF- $\alpha$  e IL-6), foram examinados em ratos com obesidade induzida através de uma dieta

hiperlipídica (DHL) (45). A administração de gingerol reduziu significativamente o ganho de peso corporal, a resistência à glicose e à insulina, a atividade e as expressões das enzimas da biossíntese do colesterol e também dos marcadores inflamatórios. Assim, o gingerol evita a hiperlipidemia induzida por DHL modulando a expressão de enzimas envolvidas na manutenção da homeostase do colesterol. Os efeitos hipotensor, vasodilatador e cardio-supressor, e estimulante do EG aquoso foram relatados num isolado do endotélio-intacto da aorta dos ratos (46).

#### **6.4 – Efeito antidiabético**

Várias evidências experimentais revelaram o potencial do gengibre de exercer uma influência antidiabética. Ensaio clínico, *in vitro* e *in vivo* demonstraram o efeito anti-hiperglicêmico do gengibre. Os mecanismos subjacentes ao efeito antidiabético envolvem a liberação de insulina e sua sensibilidade à mesma, e a reversão do metabolismo alterado de hidratos de carbono e lípidos. Os ingredientes ativos no gengibre responsáveis por essa ação são os gingeróis e o shogaol. O gengibre também demonstrou efeitos protetores proeminentes em complicações secundárias do diabetes que envolvem o fígado, rim, olho e sistema neural (46).

O gengibre foi estudado quanto ao efeito redutor da glicose no sangue, bem como para a melhoria da tolerância à glicose em animais diabéticos experimentais (Tabela 4). Foi demonstrado que o EG etanólico é hipoglicêmico em coelhos (46). A administração oral de EG etanólico (800 mg kg<sup>-1</sup>) diminuiu significativamente a glicemia em jejum após 1 h em ratos diabéticos-STZ, sendo o efeito máximo observado após 4 h, com o gengibre produzindo este efeito nas doses de 100 a 800 mg kg<sup>-1</sup> (47). No teste oral de tolerância à glicose, o gengibre produziu um declínio significativo na área sob a curva (AUC) da glicose plasmática e um aumento da AUC de insulina nos ratos diabéticos-STZ (47). O tratamento prolongado com gengibre afectou os níveis de glicose no sangue e também diminuiu os triglicéridos séricos e o colesterol total, além de aumentar os níveis de insulina em animais diabéticos tipo 1. O tratamento com gengibre (500 mg kg<sup>-1</sup> de corpo) também reduziu significativamente a proteinúria, acompanhada por uma redução da produção de urina e peso corporal sustentado durante um período de tratamento de 7 semanas (48). Tais doses altas (500 mg kg<sup>-1</sup>), no entanto, não têm significado prático para derivar o benefício antidiabético. O efeito benéfico da suplementação com gengibre sobre os índices glicêmicos em doente iranianos com diabetes tipo 2 foi reportado. Este estudo demonstrou que os três meses de suplementação com gengibre



(3 g de gengibre em pó) diariamente, melhoraram os índices glicémicos, a capacidade antioxidante total e a actividade sérica da para-oxonase em doentes com diabetes tipo 2 (49).

Como o stresse oxidativo está implicado na patogénese do diabetes *mellitus*, o efeito do gengibre nos marcadores de stresse oxidativo tem sido investigado em ratos diabéticos. Os animais que receberam EG (200 mg kg<sup>-1</sup> via i.p. por 30 dias) mostraram uma recuperação notável do stresse oxidativo. Os efeitos antidiabéticos do gengibre envolvem a inibição da peroxidação lipídica e a ativação da capacidade da enzima antioxidante endógena. Os efeitos benéficos do gengibre no diabetes *mellitus* tipo 2 e as suas complicações associadas foram recentemente explorados com relação ao entendimento da base molecular dos seus efeitos (19). O gengibre demonstrou os seus efeitos antidiabéticos, protegendo as células β pancreáticas, aumentando a síntese e a sensibilidade à insulina, aumentando a captação da glicose pelos tecidos periféricos e aliviando o stresse oxidativo. O gengibre também exibiu efeitos protetores contra a nefropatia diabética e as cataratas, atuando como um antioxidante e impedindo a glicação. A alimentação de gengibre a ratos diabéticos STZ-induzidos, inibiu significativamente a formação de produtos de AGE nas lentes; a progressão e o início da catarata foram atrasados (50).

**Tabela 4** – Efeitos antidiabéticos do gengibre (*Zingiber officinale*) e dos seus bioactivos em modelos humanos e experimentais.

Modelo	Benefícios demonstrados
Humanos	Índices glicémicos melhorados e uma capacidade antioxidante total em doentes com diabetes tipo 2
Coelhos	Efeito hipoglicémico do EG
Ratos diabéticos	O consumo de sumo de gengibre (4 mL kg <sup>-1</sup> diariamente) durante 6 semanas diminuiu a AUC da glicose e aumentou a AUC da insulina durante o teste de tolerância à glicose. A actividade antidiabética possivelmente envolveu os receptores de serotonina
Ratos diabéticos	O gengibre administrado diariamente (500 mg/kg, i.p.) durante 7 semanas reduziu os níveis séricos de glicose, colesterol, triacilglicerol e houve uma redução significativa na proteinúria
Ratos diabéticos	O Gengibre administrado na dieta (0,5 ou 3%) durante 2 meses foi eficaz contra o desenvolvimento de catarata diabética em ratos através do seu potencial antiglicatório
Ratos diabéticos	O EG aquoso administrado por via oral (diariamente durante 30 dias) (100, 300, 500 mg kg <sup>-1</sup> ) produziu um efeito anti-hiperglicémico mediado através de actividades enzimáticas glicolíticas aumentadas
Ratos diabéticos	A administração de gengibre (200 mg/kg durante 30 dias) reverteu a hiperglicémia; demonstrou efeito nefroprotetor através de actividades de enzimas intra e extra mitocondriais
Ratos diabéticos	O EG etanólico (200 mg/kg via i.p. durante 30 dias) demonstrou um efeito antioxidante como eliminador de ROS
Roedores diabéticos	Houve efeitos antidiabéticos através do aumento da sensibilidade à insulina, protegendo as células β do pâncreas, reduzindo a acumulação de gordura, diminuindo o stresse oxidativo e aumentando a captação de glicose
Células musculares esqueléticas	Melhor captação de glicose nas linhas celulares de mioblastos e miotubos de ratinhos L6
Células musculares esqueléticas	Aumento da captação de glicose nas células musculares de ratos; Os miotubos L6 foram melhorados através do gíngero

O efeito da administração oral de gengibre (200 mg kg<sup>-1</sup> durante 30 dias) na hiperglicémia, nas enzimas intra e extra mitocondriais, e nas lesões nos tecidos foram investigados em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. O exame histológico revelou que o tratamento com

gingibre parecia regenerar os túbulos renais, restaurar os glomérulos e reduzir a infiltração gordurosa. Os níveis elevados de glicose no sangue no grupo diabético foram significativamente reduzidos pela administração de gengibre (19).

O potencial antidiabético do extrato de acetato de etilo e gengibre, que contém gingerol e shoagol como constituintes principais, foi avaliado estimando a captação de glicose e do potencial de antiglicação nos mioblastos e miotubos de ratinhos L6 (51). Este extracto aumentou efetivamente a captação de glicose nas linhas celulares dos mioblastos e dos miotubos de ratinhos L6 na concentração de 5 mg mL<sup>-1</sup>. O efeito antidiabético do gengibre foi impedido de ser iniciado pelo seu potencial antioxidante e pela expressão aumentada dos receptores Glut4. Os constituintes ativos do rizoma de gengibre foram testados quanto ao seu efeito positivo na captação de glicose em culturas de miotubos do músculo esquelético de ratinhos L6 e o mecanismo molecular subjacente a essa acção (51). A estimulação da captação de glicose nas células musculares L6 pelo bioativo pungente do gengibre explica o potencial do gengibre na prevenção e controlo da hiperglicémia no diabetes.

Assim, o modo de ação dos constituintes do gengibre no controlo glicémico e no alívio das complicações diabéticas envolve o seguinte (52): (1) o gengibre aumenta a libertação e a sensibilidade à insulina; (2) o gengibre promove a captação de glicose nos tecidos periféricos sensíveis à insulina, contribuindo assim para manutenção da homeostase da glicose no sangue, (3) o gengibre inibe enzimas no metabolismo dos hidratos de carbono e (4) o gengibre melhora os perfis lipídicos. É necessário acompanhar esse conhecimento experimental, bem como o conhecimento tradicional em investigações clínicas sobre bioativos do gengibre, para desenvolver estratégias apropriadas para a prevenção e tratamento da diabetes.

## **6.5 – Atividade antioxidante**

As espécies reativas de oxigénio (ROS) são geradas naturalmente no sistema dos mamíferos o qual é compensado por um elaborado sistema de defesa antioxidante endógena. A geração excessiva de radicais livres que superequilibra a taxa de remoção leva ao stresse oxidativo, que desempenha um papel importante na precipitação de doenças degenerativas.

Ervas e especiarias como fornecedores de antioxidantes naturais têm atraído considerável atenção para aumentar o sistema de defesa endógeno. Os compostos bioativos presentes nas especiarias como o gengibre, que possuem atividades anti-inflamatórias, antimutagénicas e preventivas do cancro, são de facto antioxidantes. A atividade antioxidante dos compostos presentes nas especiarias como o gengibre no sistema de mamíferos envolve um ou mais dos

seguintes itens: (1) eliminação de radicais livres, (2) supressão da peroxidação lipídica, (3) aumento das moléculas antioxidantes nos tecidos, (4) estimulação da atividade de enzimas antioxidantes endógenas; (5) Inibição da atividade da óxido nítrico sintase induzível; (6) Inibição da oxidação do LDL; (6) Inibição de enzimas do metabolismo do araquidonato: enzimas 5-lipoxigenase e 2-ciclo-oxigenase (53).

A capacidade antioxidante total, flavonóides, ácido fenólico e dez espécies de polifenóis do gengibre utilizadas no sudeste da Ásia foram determinados (54). Houve uma correlação linear positiva entre a capacidade antioxidante total e os compostos fenólicos inerentes. Este estudo forneceu evidências de que os rizomas de gengibre são uma fonte potencial de antioxidantes naturais.

O 6-gingerol e o 6-paradol, possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. O efeito antioxidante dos fenóis totais do EG foi estudado *in vitro* (55). A eliminação do radical DPPH excedeu a do BHT, a concentração de IC<sub>50</sub> para inibição de DPPH foi de 0,64 mg mL<sup>-1</sup>. O EG inibiu os radicais hidroxilo em uma extensão superior à quercetina. Os efeitos quimiopreventivos e quimioprotetores exercidos pelo 6-gingerol são frequentemente associados às suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. O gengibreol diminuiu a peroxidação dos lipossomas fosfolipídicos na presença de Fe<sup>3+</sup> e ascorbato (56). O 6-Gingerol é um sequestrador de radicais peroxil. As espécies reativas de nitrogênio, como óxido nítrico (NO), têm sido implicadas em influenciar a transdução de sinal e causar danos ao DNA, levando à carcinogénese. O [6]-gingerol é comprovadamente um potente inibidor da síntese de NO e também um protetor eficaz contra danos mediados por peroxinitrito em macrófagos ativado por lipopolissacarídeos (57).

O efeito benéfico do gengibre nos marcadores de stresse oxidativo no córtex cerebral, cerebelo, hipocampo e hipotálamo, foi investigado em ratos diabéticos (58). A diabetes exacerba a lesão neuronal induzida por dano oxidativo mediado pela hiperglicémia. Enquanto uma diminuição acentuada nas enzimas marcadoras antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e glutathione reductase) e um aumento nos peróxidos lipídicos foram observados em ratos diabéticos, a administração oral de gengibre aumentou as atividades diminuídas das enzimas antioxidantes em ratos diabéticos. Além disso, a administração de gengibre diminuiu o aumento do nível de peróxido lipídico nos ratos diabéticos. Estes resultados sugerem que o gengibre exibe um efeito neuroprotetor, acelerando os mecanismos de defesa antioxidante do cérebro e diminuindo a regulação dos níveis de MDA para os níveis normais nos ratos diabéticos (58).

## 6.6 – Propriedade anti-inflamatória

Estudos experimentais demonstraram que os constituintes do gengibre inibem o processo de inflamação, através da inibição de uma via importante a qual é o metabolismo do ácido araquidónico (59). Ambos os modelos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o gengibre e os seus constituintes inibem a ciclooxigenase e a lipoxigenase e que também atuam como inibidores da síntese de leucotrienos (60). A propriedade anti-inflamatória do gengibre e do seu componente bioativo zingerona, foi avaliado na inflamação induzida por lipopolissacarídeos (LPS) em ratinhos (61). O gengibre e a zingerona suprimiram as actividades de NF-kB induzidas por LPS nas células de maneira dose-dependente, com inibição máxima a 100 mg mL<sup>-1</sup>. A produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas por LPS foi significativamente reduzida pelo gengibre e zingerona na dieta. O estudo sugeriu que o gengibre e a zingerona atuam como agentes anti-inflamatórios de amplo espectro, suprimindo a ativação de NF-kB, a produção de IL-1b e a infiltração de células inflamatórias (19,61).

A atividade anti-inflamatória de 6, 8, 10-gingerol e 6-shogaol isolada do rizoma de gengibre foi estudada em um sistema *in vitro* induzido por LPS. Os extratos orgânicos brutos de gengibre que contêm predominantemente os compostos acima foram capazes de inibir a produção de PGE2 induzida por LPS e foram menos eficazes na inibição de TNF- $\alpha$ . Os EG ou compostos padrão, particularmente gingeróis, inibiram a expressão de COX-2 induzida por LPS, enquanto os extractos contendo shogaol não afectaram o mesmo, sugerindo que os compostos encontrados no gengibre são capazes de inibir a produção de PGE2 (19).

## 6.7 - Atividade preventiva do cancro

Foi entendido que o [6]-Gingerol e o [6]-paradol, e a zingerona, exibem atividade preventiva do cancro (APC) na carcinogénese experimental. O papel do gengibre e dos seus compostos ativos na quimioprevenção do cancro foi recentemente revisto (62). Múltiplos mecanismos presumivelmente envolvidos no potencial APC do gengibre e dos seus componentes foram estudados em animais de laboratório, utilizando uma variedade de modelos experimentais. Muitos desses estudos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, foram realizados nos últimos dez anos, o que apoia fortemente o potencial APC do gengibre. Até o momento, o potencial APC do gengibre ou dos seus bioativos foram estudados em vários tipos de cancro, especialmente utilizando linhas de células cancerígenas ou modelos animais (Tabela 5). Os estudos incluem cancro da pele, próstata, pâncreas, cólon, TGI e do sangue.

Foi demonstrado que ambos [6]-shogaol e [6]-gingerol têm um efeito antiproliferativo em várias linhas de células tumorais. Akimoto et al. (63) demonstraram que o EG etanólico suprimiu a progressão do ciclo celular e induziu a morte das linhas celulares de cancro do pâncreas (PaCa) humano (células Panc-1), o que implicava autose (mas não apoptose ou necroptose). O EG aumentou a geração de ROS e o antioxidante N-acetilcisteína atenuou a morte celular. O estudo revelou que a administração diária da administração de EG prolongou significativamente a sobrevivência em um modelo de disseminação peritoneal, e suprimiu o crescimento de tumores em um modelo ortotópico de PaCa. Este estudo demonstrou que o EG exerce uma APC contra células de cancro de pâncreas ao induzir a autose ROS-mediada.

**Tabela 5** – Actividade preventiva do cancro do gengibre (*Zingiber officinale*) e dos seus bioativos em modelos experimentais

Modelos	Benefícios demonstrados
Linhas celulares de cancro de pâncreas humano	O EG etanólico suprimiu a progressão do ciclo celular e, consequentemente, induziu a morte das linhas celulares
Cancro pancreático humano	A Zerumbona inibiu a angiogénese no cancro do pâncreas, sendo a angiogénese essencial para o crescimento e metástases de tumores
Células humanas de cancro de cólon	Eficácia quimiopreventiva do [6]-gingerol e do seu mecanismo de acção
Xenografo de ratinho	6-shogaol induziu a morte celular de células cancerosas, induzindo a paragem do ciclo celular G2/M e a apoptose

Como a angiogénese é essencial para o crescimento e metástase de tumores, o desenvolvimento de agentes antiangiogénicos tem um papel no tratamento do cancro. A Zerumbona, composto do gengibre, mostra APC nas células cancerígenas. Num estudo sobre o efeito da zerumbona na angiogénese associada ao PaCa (63), este composto inibiu a expressão do mRNA e a secreção de proteínas de factores angiogénicos e NF-kB. A zerumbona bloqueou a angiogénese associada ao PaCa através da inibição dos produtos génicos proangiogénicos NF-kB-dependentes e do NF-kB.

Foi reportado um mecanismo da eficácia anti-cancro e quimiopreventiva do [6]-gingerol em células de cancro de cólon (CC) humano (64). A segurança do [6]-gingerol foi verificada através de ensaios de viabilidade em células do cólon de ratinhos que se dividiam rapidamente. Os resultados revelaram inibição da proliferação celular e indução de apoptose, enquanto as células normais do cólon não foram afetadas. A sensibilidade ao [6]-gererol nas células cancerígenas do cólon foi associada à ativação das caspases 8, 9, 3 e 7 e à clivagem da PARP, o que sugere indução da morte celular apoptótica. Mecanicamente, a inibição da via ERK1/2/JNK/AP-1 é considerada como um possível modo de acção do [6]-gingerol no seu papel anticancerígeno contra o CC (64).

O cancro GI, que afeta órgãos diferentes do sistema digestivo, é um dos cancros mais comuns em todo o mundo. Estudos experimentais indicaram que o gengibre e os seus compostos ativos 6-gingerol e 6-shogaol exercem atividades anticancerígenas contra o cancro GI. Esse papel quimiopreventivo é atribuído à capacidade de modular moléculas de sinalização como NF-kB, TNF- $\alpha$ , COX-2, Bcl-2, caspases e outras proteínas reguladoras do crescimento celular (27). Há evidências que comprovam o potencial quimiopreventivo do EG e dos seus compostos ativos que foram estudados *in vitro*, em modelos animais e também foram repostados relatos de doentes (19). Foi demonstrado que o 6-shogaol induz a morte de células cancerígenas ao induzir a paragem do ciclo celular G2/M e da apoptose, conforme foi indicado pela inibição do crescimento do tumor cólon-rectal em um modelo xenoenxerto de ratinho (65). Previa-se que o composto mais ativo do gengibre na quimioprevenção do CC fosse o 6-shogaol, que induziu a apoptose, principalmente através da via mitocondrial.

Assim, o número de investigações sobre o potencial anticarcinogénico do gengibre é superior no PaCa. Entre os múltiplos efeitos à saúde do gengibre submetidos à validação experimental, provavelmente o potencial anticancerígeno está em primeiro lugar em termos de número de estudos, variedade de modelos experimentais e exaustividade.

### **6.8 – Outros efeitos na saúde do gengibre**

O gengibre é tradicionalmente utilizado para o tratamento de diferentes distúrbios gastrointestinais. Houve interesse no tratamento de condições inflamatórias intestinais crónicas. O efeito do EG beneficia na modulação da extensão e gravidade da colite ulcerosa (CU), uma doença inflamatória intestinal crónica, que foi avaliado em ratos Wistar (66).

A administração do EG durante três dias consecutivos antes da indução de UC (pela administração de ácido acético intra-rectal) e posteriormente continuada durante sete dias após a indução, a administração revelou-se ser protectora contra a CU, possivelmente pelas suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Isto foi avaliado pelo conteúdo do estado redox na mucosa colónica (malondialdeído, proteína carbonil e glutathiona reduzida) e enzimas antioxidantes. Todos estes parâmetros e resposta inflamatória aguda, determinados pela medição da mieloperoxidase, TNF- $\alpha$  e PGE2, foram alterados em ratos ulcerados e melhorados em animais que receberam o EG. Também foi reportado que o gengibre exibe uma atividade hepatoprotetora através do seu potencial antioxidante (67).

A doença hepática gordurosa alcoólica (AFLD) está associada à cirrose hepática e ao cancro hepático. O óleo essencial de gengibre administrado por via oral diariamente durante quatro

semanas a ratinhos machos C57BL/6, e que foram alimentados com uma dieta líquida contendo álcool, exibiu uma atividade hepatoprotetora contra AFLD observada através da análise bioquímica sérica, atividade de enzimas antioxidantes e através da avaliação histopatológica. O tratamento com EG etanólico (100 ou 200 mg kg<sup>-1</sup>, diariamente durante 30 dias) normalizou o conteúdo de moléculas antioxidantes e as atividades das enzimas antioxidantes alteradas pelo tratamento com álcool demonstraram o efeito antioxidante do gengibre (68).

O efeito potencial do 6-, 8- e 10-gingerol nas enzimas do citocromo P450 humano, responsável pelo metabolismo de compostos estranhos, foi explorado. Enquanto todos os três gingeróis inibiram potentemente a atividade do CYP2C9 e exerceram moderada inibição no CYP2C19 e CYP3A4 *in vitro*, o 8-gingerol foi o mais potente na inibição das enzimas P450. O 8 e o 10-gingerol inibiram enquanto o 6-gingerol induziu a expressão de mRNA do CYP3A4 nas células HepG2. O 6-, 8 e 10-gingerol suprimiram a atividade do citocromo P450 humano *in vitro*, enquanto o 8 e 10-gingerol inibiram a expressão do CYP3A4. Assim, é provável que o consumo de gengibre ou produtos de gengibre tenha uma implicação quando combinado com fármacos que são metabolizados pelas enzimas dependentes do citocromo P450 hepático (69).

## **7 – Efeitos tóxicos do gengibre**

O gengibre é geralmente considerado um medicamento fitoterapêutico seguro. Um EG patenteado EV.EXT 33 foi administrado por sonda oral em concentrações de 100, 333 e 1000 mg kg<sup>-1</sup>, a três grupos de 22 ratas prenhes dos 6 aos 15 dias de gestação. Para comparação, um quarto grupo recebeu somente o veículo, óleo de sésamo. O peso corporal e a ingestão de alimentos e de água foram registados durante o período de tratamento. Os ratos foram mortos no 21º dia de gestação e examinados quanto a parâmetros padrão de desempenho reprodutivo. Os fetos foram examinados quanto a sinais de efeitos teratogênicos e tóxicos. A preparação de gengibre foi bem tolerada. Não foram observadas mortes ou efeitos adversos relacionados ao tratamento. O ganho de peso e o consumo alimentar foram semelhantes em todos os grupos durante a gestação. O desempenho reprodutivo não foi afetado pelo tratamento com gengibre. O exame dos fetos quanto a alterações externas, viscerais e esqueléticas não mostrou efeitos embriotóxicos nem teratogênicos para com a preparação do gengibre. Com base nesses resultados, concluiu-se que a preparação de gengibre EV. EXT 33, quando administrado a ratas prenhes durante o período de organogênese, não causou toxicidade materna nem de desenvolvimento em doses diárias de até 1000 mg kg<sup>-1</sup> de peso corporal (70).

Por outro lado, alguns efeitos adversos do gengibre foram relatados em ratas prenhes. A infusão de gengibre ( $15 \text{ g L}^{-1}$ ,  $20 \text{ g L}^{-1}$  ou  $50 \text{ g L}^{-1}$ ) foi administrada nos bebedouros das ratas Sprague–Dawley prenhes a partir do 6º até ao 15º dia da gestação, e elas foram posteriormente sacrificadas no 20º dia. Não foi observada toxicidade materna, mas a perda embrionária nos grupos de tratamento foi o dobro comparativamente aos do controlo. Não foram observadas malformações morfológicas graves nos fetos tratados. Verificou-se que os fetos expostos à infusão de gengibre são significativamente mais pesados do que os do controlo, e que há um efeito maior nos fetos femininos e não está relacionado ao aumento do tamanho da placenta. Os fetos tratados também tiveram um desenvolvimento esquelético mais avançado, conforme determinado pela medição dos centros de ossificação esternal e do metacarpo. Os resultados deste estudo sugerem que a exposição *in utero* à infusão de gengibre resulta em maior perda precoce de embriões com maior crescimento em fetos sobreviventes (71). Embora o gengibre tenha sido proposto como uma alternativa segura e eficaz aos medicamentos antieméticos convencionais, pode ser prudente evitar o uso de gengibre ou de seus compostos extraídos durante a gravidez em mulheres, na pendência de mais estudos (29).

Alguns efeitos adversos menores foram associados ao uso de gengibre em humanos. Em um ensaio clínico que envolveu 12 voluntários saudáveis que receberam gengibre por via oral na dose de 400 mg de gengibre (3 vezes por dia durante duas semanas), um sujeito do estudo relatou diarreia leve durante os primeiros 2 dias de pré-tratamento com gengibre. O gengibre pode causar azia e, em doses superiores a 6 g, pode atuar como irritante gástrico. A inalação de poeira do gengibre pode produzir alergia mediada por IgE (29,72).

Rong *et al.* (73) realizaram um estudo de toxicidade de 35 dias sobre o gengibre em ratos. Os ratos machos e fêmeas foram tratados diariamente com gengibre em pó nas doses de 500, 1000 e 2000 mg  $\text{Kg}^{-1}$  de peso corporal através de um método de gavagem durante 35 dias. Os resultados demonstraram que essa administração crónica de gengibre não estava associada a nenhuma mortalidade e anormalidades nas condições gerais, comportamento, crescimento e consumo de alimentos e água. Excepto a diminuição da atividade sérica da desidrogenase no lactato, o tratamento com gengibre induziu parâmetros hematológicos e bioquímicos no sangue semelhantes aos de animais controlados. Em geral, o tratamento com gengibre não causou anormalidades nos órgãos. Somente em doses muito altas (2000 mg  $\text{kg}^{-1}$ ) o gengibre reduziu levemente os pesos absolutos e relativos dos testículos (14,4% e 11,5%, respectivamente).

O estudo de Idang *et al.* (74) foi avaliar o uso contínuo dos extratos de óleo de raiz de gengibre quanto a resultados indesejáveis em roedores. A toxicidade aguda foi realizada em ratinhos



utilizando o procedimento OECD425. Cerca de 50 ratos Wistar machos foram divididos aleatoriamente em cinco grupos (10/grupo) e tratados diariamente por via oral, sendo: Grupo I – Controlo (óleo de milho 0,5 mL Kg<sup>-1</sup>), Grupos II-V receberam óleo fixo de gengibre (OFG) e extracto oleoso de gengibre (EOG) (0,02, 0,002, 0,4 e 0,04) mL kg<sup>-1</sup> de peso corporal, respectivamente. Os animais (6/grupo) foram eutanasiados através de éster dietílico e posteriormente sacrificados. As amostras de sangue foram coletadas através de punção cardíaca para análise bioquímica. Os órgãos vitais foram eviscerados, transferidos/pesados e fixados em formalina a 10% para avaliação histopatológica. Outros animais (4/grupo) foram retidos para estudos de reversibilidade. Os resultados apresentaram aumento significativo ( $p < 0,05$ ) dos pesos dos rins, pulmões, fígado e baço em baixas doses de OFG, respectivamente. As ALT estavam aumentadas, enquanto que as ALP e AST encontraram-se diminuídas em doses baixas de ambos os óleos os quais foram respectivamente registados. O malondialdeído aumentou em baixas doses de OFG A histopatologia do fígado e do baço demonstraram formas de patologia. Além do MDA, os efeitos do teste foram revertidos na descontinuação do extracto. Os resultados indicam que o uso prolongado de OFG pode induzir alguns efeitos indesejáveis, como stresse oxidativo, entre outros. Os resultados sugerem uma maior cautela na utilização crónica de óleos de gengibre.

## **8 – Utilização e Dosagens**

### **8.1 – Utilização e Eficácia**

O gengibre é possivelmente eficaz para (73):

- Náuseas e vómitos – que são causadas por fármacos utilizados para o tratamento do HIV (náuseas induzidas por antirretrovirais). Estudos sugerem que a toma diária de gengibre, 30 minutos antes da toma do antirretroviral durante 14 dias, reduz o risco de náuseas e vómitos em doentes que recebem este tipo de tratamento.
- Náuseas matinais – a toma oral de gengibre parece reduzir as náuseas e os vómitos em algumas mulheres grávidas. Mas poderá funcionar mais lentamente do que outros fármacos com o mesmo objectivo. Contudo, o consumo de medicação ou de plantas medicinais durante a gravidez é uma grande decisão, a qual deve ser orientada pelo médico obstetra.

O gengibre possivelmente não é eficaz para:

- Náuseas de movimento - A maioria das investigações sugerem que tomar gengibre até 4 horas antes da viagem não evita os enjoos. Algumas pessoas relatam sentir-se melhor, mas as medidas reais tomadas durante os estudos sugerem o contrário. Porém, em um estudo, o gengibre parece ser mais eficaz que o dimenidrinato, na redução de distúrbios estomacais associados aos enjoos.

Não existe evidência científica suficiente para:

- Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia – Tomar gengibre concomitantemente com fármacos anti-eméticos não parece prevenir náuseas e vômitos em pessoas tratadas com medicamentos contra o cancro. Esse tipo de náuseas e vômitos ocorrem cerca de um dia ou mais após a terapia contra o cancro. O efeito do gengibre sobre as náuseas e vômitos devido a medicamentos contra o cancro é conflitante. Algumas pesquisas demonstram que ajuda quando é utilizado com fármacos anti-eméticos.
- Diabetes – Tomar gengibre parece diminuir a glicémia plasmática em algumas pessoas com diabetes. Doses de pelo menos 3 g de gengibre por dia parecem ser necessárias para que tal efeito surja, e este pode precisar de ser tomado por pelo menos três meses antes que os benefícios sejam observados.
- Indigestão (dispepsia) - Pesquisas sugerem que tomar uma dose única de 1,2 g de raiz de gengibre em pó uma hora antes de comer acelera a rapidez com que o estômago esvazia em algumas pessoas com dispepsia.
- Hiperlipidémia – Pesquisas sugerem que tomar 1 g de gengibre três vezes ao dia durante 45 dias reduz os níveis de triglicéridos e colesterol em pessoas com colesterol elevado.
- Hepatotoxicidade – Alguns medicamentos utilizados para o tratamento da tuberculose podem causar danos no hepáticos. Tomar gengibre juntamente com estes medicamentos pode ajudar a prevenir danos hepáticos em algumas pessoas.
- Colite ulcerosa – Pesquisas anteriores demonstram que o gengibre pode ser útil para melhorar a atividade geral da doença em pessoas com colite ulcerosa. Mas tal não parece melhorar a qualidade de vida, a frequência das fezes, as câibras no estômago ou na flatulência.

## 8.2 – Dosagens

As seguintes dosagens foram estudadas em algumas investigações (75):

1. Via oral:

- a. Náuseas e vômitos – quando causados por antirretrovirais são utilizadas 1 g diária dividida em duas doses 30 minutos antes de cada tratamento durante 14 dias. Quando induzidos pela quimioterapia a dosagem poderá atingir as 4 g diárias.
- b. Enjoos matinais – normalmente é utilizada uma dosagem entre 500 a 2500 mg de gengibre diariamente dividida em 2 a 4 tomas durante 3 dias a 3 semanas.
- c. Para as restantes indicações terapêuticas não existe informação suficiente que suporte o seu uso.

## **9 – Efeitos Secundários, Segurança e Interações**

### **9.1 – Efeitos Secundários e Segurança**

Quando o gengibre é tomado através de via oral é provavelmente seguro quando tomado adequadamente. O gengibre pode causar efeitos secundários ligeiros os quais incluem azia, diarreia e desconforto geral do estômago.

Quando é aplicado sobre a pele o gengibre é possivelmente seguro quando este é aplicado adequadamente a curto prazo. O gengibre pode causar irritação na pele em algumas pessoas que tenham, hipersensibilidade.

Deve-se ter em conta algumas precauções no que diz respeito a (73):

- Gravidez – o gengibre é possivelmente seguro quando tomado através de via oral para uso medicinal durante a gravidez. Existe alguma preocupação de que o gengibre possa afectar as hormonas sexuais fetais ou aumentar o risco de ter um bebé nado morto. Existe também um relato de aborto espontâneo durante a 12<sup>a</sup> semana da gravidez em uma mulher que usou gengibre para enjoos matinais. No entanto, a maioria dos estudos em mulheres grávidas sugere que o gengibre pode ser utilizado com segurança nos enjoos matinais, sem causar danos ao bebé. O risco de grandes malformações em bebés de mulheres que tomam gengibre não parece ser maior que a taxa usual de 1% a 3%. Existe alguma preocupação de que o gengibre possa aumentar o risco de sangramento, por isso alguns especialistas aconselham a não o utilizar perto da data de parto. Como qualquer medicamento administrado durante a gravidez, é importante avaliar o benefício em relação ao risco.
- Crianças – potencialmente seguro quando administrado oralmente até 4 dias em adolescentes em período da sua menstruação.

- Amamentação – não existe informação suficiente acerca da segurança da administração de gengibre. Aconselha-se o não consumo aquando amamentar.
- Problemas de coagulação – a toma de gengibre pode potenciar o risco de hemorragias.
- Diabetes – pode aumentar os níveis de insulina e/ou baixar os níveis de glicose sanguínea.
- Condições cardíacas – concentrações altas de gengibre podem piorar condições cardíacas.

## 9.2 – Interações Medicamentosas

Deve-se ter cautela nas seguintes combinações (73):

### 1. Interações ligeiras:

- a. Antidiabéticos – Tomar gengibre concomitantemente com medicamentos antidiabéticos pode fazer com que a glicose sanguínea fique muito baixa. Deve ser efectuada uma monitorização cerrada. A dosagem do medicamento poderá necessitar de um ajuste. Alguns medicamentos usados para diabetes incluem glibeprida, gliburida, insulina, pioglitazona (Actos<sup>®</sup>), rosiglitazona, clorpropamida, glipizida, tolbutamida e outros.
- b. Anti-hipertensores - O gengibre pode reduzir a pressão arterial de uma maneira semelhante a alguns medicamentos para a pressão arterial e doenças cardíacas. Tomar gengibre concomitantemente com estes medicamentos pode fazer com que a pressão sanguínea desça significativamente ou originar um batimento cardíaco irregular. Alguns medicamentos para hipertensão e doenças cardíacas incluem: nifedipina (Adalat<sup>®</sup>), verapamilo (Isoptin<sup>®</sup>), diltiazem (Diltiem<sup>®</sup>), isradipina, felodipina, amlodipina (Norvasc<sup>®</sup>) e entre outros.

### 2. Interações moderadas:

- a. Anticoagulantes e anti-agregantes plaquetários – Tomar gengibre concomitantemente com medicamentos que também reduzem a coagulação podem aumentar a probabilidade de hematomas e hemorragias. Alguns medicamentos que retardam a coagulação sanguínea incluem aspirina, clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>), diclofenac (Voltaren<sup>®</sup>, Cataflam<sup>®</sup>, outros), ibuprofeno (Brufen<sup>®</sup>, Trifene<sup>®</sup>, outros), naproxeno (Naprosyn<sup>®</sup>, outros), dalteparina (Fragmin<sup>®</sup>), enoxaparina (Lovenox<sup>®</sup>), heparina, varfarina (Varfine<sup>®</sup>),

fenprocumon (um medicamento anticoagulante disponível fora dos EUA) e entre outros.

## **10 – Conclusão**

Os benefícios de saúde dos rizomas da especiaria gengibre estão sendo cada vez mais compreendidos e validados experimentalmente nas últimas décadas. As ações fisiológicas benéficas mais estudadas do gengibre e dos seus compostos bioativos incluem influências anti-inflamatórias, APC, antidiabéticas, anti-obesidade e estimulante digestiva. O gengibre exerce efeitos antioxidantes e anti-tumorigênicos *in vitro*. Estudos em animais demonstraram efeitos benéficos no TGI, influência da anti-obesidade, influência na inflamação experimental, efeitos antioxidantes e anti-câncer. De longe, o promissor entre esses atributos nutracêuticos do gengibre é o seu efeito positivo no TGI, incluindo a ação estimulante digestiva, o potencial anti-inflamatório e o efeito anti-câncer.

A composição química de algumas plantas medicinais como o gengibre apresenta efeitos terapêuticos benéficos para o combate de uma panóplia de patologias e estados de saúde desde há milhares de anos. Porém, como em todos produtos fitoterapêuticos e farmacológicos, também existem efeitos adversos, daí que seja necessário o seu uso racional quando utilizados como adjuvantes terapêuticos.

Além disso, estudos sobre a dosagem efetiva, farmacodinâmica e farmacocinética do gengibre, que podem beneficiar a sua utilização nas mais variadas patologias gastro-intestinais, devem ser realizados também de forma a evidenciar a segurança da utilização desta planta medicinal tão apetecível ao nível económico e da saúde.

Portanto, estudos adicionais sobre o gengibre precisam ser conduzidos para aumentar nossa compreensão do papel e mecanismo de ação do gengibre na prevenção e tratamento de doenças.

## Referências Bibliográficas

1. Butt MS, Sultan MT. Green tea: Nature's Defense Against Malignancies. *Cri Rev Food Sci Nutr.* 2009;(49):463–473.
2. Butt MS, Sultan MT. Ginger and its health claims: Molecular aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2011;51(5):383–93.
3. Yang L, Zhou C, Huang K, Song L, Zheng Q, Yu R, et al. Antioxidative and cytotoxic properties of diarylheptanoids isolated from *Zingiber officinale*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2009;34(3):319–323.
4. Sultan MT, Butt MS, Anjum FM. Safety assessment of black cumin fixed and essential oils in normal Sprague Dawley rats: Serological and hematological indices. *Food Chem Toxicol.* 2009;(47):2768– 2772.
5. Siró I, Kápolna E, Kápolna B, Lugasi A. Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance-A review. *Appetite.* 2008;(51):456–467.
6. Vina J, Borras C, Gomez-Cabrera MC, Orr WC. Part of the series: from dietary antioxidants to regulators in cellular signalling and gene expression. Role of reactive oxygen species and (phyto)estrogens in the modulation of adaptive response to stress. *Free Rad Res.* 2006;(40):111– 119.
7. Jenkins DJ, Kendall CW, Nguyen TH, Marchie A, Faulkner DA, Ireland C, et al. Effect of plant sterols in combination with other cholesterol-lowering foods. *Metabolism.* 2008;57(1):130–139.
8. Wang ZH, Hsu CC, Yin MC. Antioxidative characteristics of aqueous and ethanol extracts of glossy privet fruit. *FoodChem.* 2009;(112):914–918.
9. Mateos-Aparicio I, Redondo Cuenca A, Villanueva-Suárez MJ, Zapata-Revilla MA. Soybean, a promising health source. *Nutr Hosp.* 2008;23(4):305–312.
10. Bárta I, Smerák P, Polívková Z, Sestáková H, Langová M, Turek B, et al. Current trends and perspectives in nutrition and cancer prevention. *Neoplasma.* 2006;(53):19–25.
11. Espín JC, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA. Nutraceuticals: Facts and fiction. *Phytochemistry.* (68):2986–3008.
12. Rong X, Peng G, Suzuki T, Yang Q, Yamahara J, Li Y. A 35-day gavage safety

- assessment of ginger in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009;(54):118–123.
13. da Silveira Vasconcelos M, Mota EF, Gomes-Rochette NF, Nunes-Pinheiro DCS, Nabavi SM, de Melo DF. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) [Internet]. *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Elsevier Inc.; 2019. 235–239 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00034-5>
  14. Goda Y, Anjiki N, Kawahara N. Herbal medicines. *Biochemical Sensors: Mimicking Gustatory and Olfactory Senses*. 2013. 205–229 p.
  15. Li H, Liu Y, Luo D, Ma Y, Zhang J, Li M, et al. Ginger for health care: An overview of systematic reviews. *Complement Ther Med* [Internet]. 2019;45(June):114–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.06.002>
  16. Duke J, Ayensu E. Medicinal Plants of China. *Medicinal Plants of the World*. Algonac, MI: Reference Publications I, editor. Vol. 1. 1985. 362 p.
  17. Moghaddasi MS, Kashani HH. Ginger (*Zingiber officinale*): A review. *J Med Plants Res* [Internet]. 2012;6(26):4255–8. Available from: <http://www.academicjournals.org/JMPR>
  18. Qureshi S, Shah A, Tariq M, Ageel A. Studies on herbal aphrodisiacs used in Arab system of medicine. *Am J Chin Med*. 1989;(17):57–63.
  19. Srinivasan K. Ginger rhizomes (*Zingiber officinale*): A spice with multiple health beneficial potentials. *PharmaNutrition*. 2017;5(1):18–28.
  20. Murray M. *The healing power of herbs: the enlightened person's guide to the wonders of medicinal plants*. Rocklin, CA Prima Pub. 1995;(15):410.
  21. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V, Palatty PL, Fayad R, Baliga MS. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food Funct*. 2013;4(6):845–55.
  22. *Zinziber officinale* Roscoe [Internet]. 2019. Available from: [https://www.google.com/search?q=zinziber+officinale&rlz=1C1AWFC\\_enPT812PT828&sxsrf=ACYBGNSesVrKY4d5DIhGOGMz7UBpmSF7g:1577471589678&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwip0\\_vNu9bmAhVlxYUKHQI2DQ0Q\\_AUoAXoECBQQAaw&biw=1366&bih=657#imgrc=cOaiSWhNMfaKFM](https://www.google.com/search?q=zinziber+officinale&rlz=1C1AWFC_enPT812PT828&sxsrf=ACYBGNSesVrKY4d5DIhGOGMz7UBpmSF7g:1577471589678&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwip0_vNu9bmAhVlxYUKHQI2DQ0Q_AUoAXoECBQQAaw&biw=1366&bih=657#imgrc=cOaiSWhNMfaKFM)
  23. Moradi N, Hajmohamadi S, Moradi Z. Physiological and pharmaceutical effects of *tribulus terrestris* as a multipurpose and valuable medicinal plant. 2013;1(10):1289–95.

24. Vasala PA. Ginger. *Handb Herbs Spices* Second Ed. 2012;1:319–35.
25. Duke JA. *CRC Handbook of Medicinal Herbs*. Vol. 5, *International Clinical Psychopharmacology*. 1990. 74 p.
26. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, Gan RY, Corke H, Beta T, et al. Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale roscoe*). *Foods*. 2019;8(6):1–21.
27. Prasad S, Tyagi AK. Ginger and its constituents: Role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015.
28. Govindarajan VS. Ginger — chemistry, technology, and quality evaluation: Part 2. *C R C Crit Rev Food Sci Nutr*. 1983;17(3):189–258.
29. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale Roscoe*): A review of recent research. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(2):409–20.
30. Pertz HH, Lehmann J, Roth-Ehrang R, Elz S. Effects of ginger constituents on the gastrointestinal tract: Role of cholinergic M3 and serotonergic 5-HT3 and 5-HT4 receptors. *Planta Med*. 2011;77(10):973–8.
31. Platel K, Srinivasan K. Digestive stimulant action of spices: A myth or reality? *Indian J Med Res*. 2004;119(5):167–79.
32. Platel K, Srinivasan K. Influence of dietary spices or their active principles on pancreatic digestive enzymes in albino rats Influence of dietary spices and their active principles on pancreatic digestive enzymes in albino rats. 2016;44(February):42–6.
33. Prakash UNS, Srinivasan K. Fat digestion and absorption in spice-pretreated rats. *J Sci Food Agric*. 2012;92(3):503–10.
34. Platel K, Srinivasan K. Studies on the influence of dietary spices on food transit time in experimental rats. *Nutr Res*. 2001;21(9):1309–14.
35. Prakash UNS, Srinivasan K. Beneficial influence of dietary spices on the ultrastructure and fluidity of the intestinal brush border in rats. *Br J Nutr*. 2010;104(1):31–9.
36. Prakash UNS, Srinivasan K. Gastrointestinal protective effect of dietary spices during ethanol-induced oxidant stress in experimental rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010;35(2):134–41.
37. Prakash UNS, Srinivasan K. Enhanced intestinal uptake of iron, zinc and calcium in rats



- fed pungent spice principles - Piperine, capsaicin and ginger (*Zingiber officinale*). *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2013;27(3):184–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.11.003>
38. Veda S, Srinivasan K. Influence of dietary spices on the in vivo absorption of ingested  $\beta$ -carotene in experimental rats. *Br J Nutr*. 2011;105(10):1429–38.
  39. Bhandari U, Kanojia R, Pillai KK. Effect of ethanolic extract of *Zingiber officinale* on dyslipidaemia in diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2005;97(2):227–30.
  40. Sambaiah K, Srinivasan K. Effect of cumin, cinnamon, ginger, mustard and tamarind in induced hypercholesterolemic rats. *Food / Nahrung*. 1991;35(1):47–51.
  41. AJS A, JCR J-L, JP O, AFM P. Effect of Ginger (*Zingiber officinale*) Supplementation on Diabetes : An Update. *Am J Phytomedicine Clin Ther*. 2018;6(3:13):1–20.
  42. Thomson M, Al-Qattan KK, Al-Sawan SM, Alnaqeeb MA, Khan I, Ali M. The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2002;67(6):475–8.
  43. Misawa K, Hashizume K, Yamamoto M, Minegishi Y, Hase T, Shimotoyodome A. Ginger extract prevents high-fat diet-induced obesity in mice via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  pathway. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2015;26(10):1058–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.04.014>
  44. Beattie JH, Nicol F, Gordon MJ, Reid MD, Cantlay L, Horgan GW, et al. Ginger phytochemicals mitigate the obesogenic effects of a high-fat diet in mice: A proteomic and biomarker network analysis. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(SUPPL. 2):203–13.
  45. Brahma Naidu P, Uddandrao VVS, Ravindar Naik R, Suresh P, Meriga B, Begum MS, et al. Ameliorative potential of gingerol: Promising modulation of inflammatory factors and lipid marker enzymes expressions in HFD induced obesity in rats. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2016;419:139–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.10.007>
  46. Ghayur MN, Gilani AH, Afridi MB, Houghton PJ. Cardiovascular effects of ginger aqueous extract and its phenolic constituents are mediated through multiple pathways. *Vascul Pharmacol*. 2005;43(4):234–41.
  47. Jang MH, Piao XL, Kim JM, Kwon SW, Park JH. Inhibition of cholinesterase and amyloid- $\beta$  aggregation by resveratrol oligomers from *Vitis amurensis*. *Phyther Res*

- [Internet]. 2008;22(4):544–549. Available from: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/117934759/abstract>
48. Al-Amin ZM, Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Nutr.* 2006;96(04):660–6.
  49. Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Khandouzi N, Hosseini S, Shidfar S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *J Complement Integr Med.* 2015;12(2):165–70.
  50. Saraswat M, Suryanarayana P, Reddy PY, Patil MA, Balakrishna N, Reddy GB. Antiglycating potential of *Zingiber officinalis* and delay of diabetic cataract in rats. *Mol Vis.* 2010;16(August):1525–37.
  51. Rani MP, Krishna MS, Padmakumari KP, Raghu KG, Sundaresan A. *Zingiber officinale* extract exhibits antidiabetic potential via modulating glucose uptake, protein glycation and inhibiting adipocyte differentiation: An in vitro study. *J Sci Food Agric.* 2012;92(9):1948–55.
  52. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Preventive and protective properties of *zingiber officinale* (Ginger) in diabetes mellitus, diabetic complications, and associated lipid and other metabolic disorders: A brief review. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2012;2012.
  53. Srinivasan K. Antioxidant Potential of Spices and Their Active Constituents. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(3):352–72.
  54. A AA, Ahmad S, Maziah M. TOTAL ANTI-OXIDANT CAPACITY , FLAVONOID , PHENOLIC ACID AND POLYPHENOL CONTENT IN TEN SELECTED SPECIES OF ZINGIBERACEAE RHIZOMES Alafiatayo et al ., *Afr J Tradit Complement Altern Med . ( 2014 ) 11 ( 3 ) : 7-13.* *African J Tradit Complement Altern Med.* 2014;11(3):7–13.
  55. Stoilova I, Krastanov A, Stoyanova A, Denev P, Gargova S. Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chem.* 2007;102(3):764–70.
  56. Aeschbach R, Löliger J, Scott BC, Murcia A, Butler J, Halliwell B, et al. Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol. *Food Chem Toxicol.* 1994;32(1):31–6.

57. Ippoushi K, Azuma K, Ito H, Horie H, Higashio H. [6]-Gingerol inhibits nitric oxide synthesis in activated J774.1 mouse macrophages and prevents peroxy-nitrite-induced oxidation and nitration reactions. *Life Sci.* 2003;73(26):3427–37.
58. Shanmugam KR, Mallikarjuna K, Kesireddy N, Sathyavelu Reddy K. Neuroprotective effect of ginger on anti-oxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2011;49(4):893–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.12.013>
59. LIMA et al. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin : *J Altern Complement Med.* 1982;9(1):p.173-203.
60. Nakakuki S. NII-Electronic Library Service. *Chem Pharm Bull.* 1986;34(1):430–3.
61. Hsiang CY, Cheng HM, Lo HY, Li CC, Chou PC, Lee YC, et al. Ginger and Zingerone Ameliorate Lipopolysaccharide-Induced Acute Systemic Inflammation in Mice, Assessed by Nuclear Factor- $\kappa$ B Bioluminescent Imaging. *J Agric Food Chem.* 2015;63(26):6051–8.
62. Wang CZ, Qi LW, Yuan CS. Cancer Chemoprevention Effects of Ginger and its Active Constituents: Potential for New Drug Discovery. *Am J Chin Med.* 2015;43(7):1351–63.
63. Akimoto M, Iizuka M, Kanematsu R, Yoshida M, Takenaga K. Anticancer effect of ginger extract against pancreatic cancer cells mainly through reactive oxygen species-mediated autotic cell death. *PLoS One.* 2015;10(5):1–22.
64. Radhakrishnan EK, Bava S V., Narayanan SS, Nath LR, Thulasidasan AKT, Soniya EV, et al. [6]-Gingerol induces caspase-dependent apoptosis and prevents PMA-induced proliferation in colon cancer cells by inhibiting MAPK/AP-1 signaling. *PLoS One.* 2014;9(8).
65. Qi LW, Zhang Z, Zhang CF, Anderson S, Liu Q, Yuan CS, et al. Anti-Colon Cancer Effects of 6-Shogaol Through G2/M Cell Cycle Arrest by p53/p21-cdc2/cdc25A Crosstalk. *Am J Chin Med.* 2015;43(4):743–56.
66. El-Abhar HS, Hammad LNA, Gawad HSA. Modulating effect of ginger extract on rats with ulcerative colitis. *J Ethnopharmacol.* 2008;118(3):367–72.
67. Liu CT, Raghu R, Lin SH, Wang SY, Kuo CH, Tseng YJ, et al. Metabolomics of ginger essential oil against alcoholic fatty liver in mice. *J Agric Food Chem.* 2013;61(46):11231–40.

68. Shanmugam KR, Ramakrishna CH, Mallikarjuna K, Reddy KS. Protective effect of ginger against alcohol-induced renal damage and antioxidant enzymes in male albino rats. *Indian J Exp Biol.* 2010;48(2):143–9.
69. Li M, Chen PZ, Yue QX, Li JQ, Chu RA, Zhang W, et al. Pungent ginger components modulates human cytochrome P450 enzymes in vitro. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(9):1237–42. This dissertation was made by Íris Neto
70. Weidner MS, Sigwart K. The safety of a ginger extract in the rat. *J Ethnopharmacol.* 2000;73(3):513–20.
71. Wilkinson JM. Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol.* 2000;14(6):507–12.
72. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. *Zingiberis rhizoma*: A comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine.* 2005;12(9):684–701.
73. Ronga X, Peng G, Suzukid T, Yange Q, Yamaharab J, Li Y. A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2009 [Internet]. 2009;54(2):118–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
74. Idang EO, Yemitan OK, Mbagwu HO, Udom GJ, Ogbuagu EO, Udobang JA. Toxicological Assessment of *Zingiber officinale* Roscoe (Ginger) Root Oil Extracts in Albino rats. *Toxicol Dig.* 2019;4(January):108–19.
75. WebMD. Ginger [Internet]. 2019. Available from: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-961/ginger>
76. Shariatpanahi ZV, Taleban FA, Mokhtari M, Shahbazi S. Ginger extract reduces delayed gastric emptying and nosocomial pneumonia in adult respiratory distress syndrome patients hospitalized in an intensive care unit. *J Crit Care* [Internet]. 2010;25(4):647–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.12.008>
77. Mega Tiber P, Kocyigit Sevinc S, Kilinc O, Orun O. Biological effects of whole *Z.Officinale* extract on chronic myeloid leukemia cell line K562. *Gene.* 2019;692(January):217–22.
78. Mahmoud RH, Elnour WA. Comparative evaluation of the efficacy of ginger and orlistat on obesity management, pancreatic lipase and liver peroxisomal catalase enzyme in male albino rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(1):75–83.

79. Kim IS, Kim SY, Yoo HH. Effects of an aqueous-ethanolic extract of ginger on cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism. *Pharmazie*. 2012;67(12):1007–9.
80. Mascolo N, Jain R, Jain SC, Capasso F. Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). *J Ethnopharmacol*. 1989;27(1–2):129–40.
81. Loung C-Y, Rasmussen AN, Hoskin DW. The Phenolic Gingerols and Gingerol-Derived Shogaols: Features and Properties Related to the Prevention and Treatment of Cancer and Chronic Inflammation [Internet]. 2nd ed. *Polyphenols in Plants*. Elsevier Inc.; 2019. 395–405 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-813768-0.00024-4>
82. Kumar Singh P, Pal Kaur I. Development and evaluation of a gastro-retentive delivery system for improved antiulcer activity of ginger extract (*Zingiber officinale*). *J Drug Target*. 2011;19(9):741–51.
83. Lohsiriwat S, Rukkiat M, Chaikomin R, Leelakusolvong S. Effect of ginger on lower esophageal sphincter pressure. *J Med Assoc Thail*. 2010;93(3):366–72.
84. Lete I, Allué J. The effectiveness of ginger in the prevention of nausea and vomiting during pregnancy and chemotherapy. *Integr Med Insights*. 2016;11:11–7.
85. Tóth B, Lantos T, Hegyi P, Viola R, Vasas A, Benkő R, et al. Ginger (*Zingiber officinale*): An alternative for the prevention of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis [Internet]. Vol. 50, *Phytomedicine*. Elsevier GmbH; 2018. 8–18 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.007>
86. Saneei Totmaj A, Emamat H, Jarrahi F, Zarrati M. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients: A systematic literature review of randomized controlled trials. *Phyther Res*. 2019;33(8):1957–65.
87. Fischer-Rasmussen W, Kjær SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;38(1):19–24.
88. Elrokh ESM, Yassin NAZ, El-Shenawy SMA, Ibrahim BMM. Antihypercholesterolaemic effect of ginger rhizome (*Zingiber officinale*) in rats. *Inflammopharmacology*. 2010;18(6):309–15.
89. Hu ML, Rayner CK, Wu KL, Chuah SK, Tai WC, Chou YP, et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011;17(1):105–10.

90. Vasala PA. 18 - Ginger. In: Peter KVBT-H of H and S (Second E, editor. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition [Internet]. Woodhead Publishing; 2012. p. 319–35. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780857090393500189>
91. Akhani SP, Vishwakarma SL, Goyal RK. Anti-diabetic activity of *Zingiber officinale* in streptozotocin-induced type I diabetic rats . *J Pharm Pharmacol*. 2004;56(1):101–5.
92. Baliga MS, Haniadka R, Pereira MM, D'Souza JJ, Pallaty PL, Bhat HP, et al. Update on the chemopreventive effects of ginger and its phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(6):499–523.
93. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Gingerols of *zingiber officinale* enhance glucose uptake by increasing cell surface GLUT4 in cultured L6 myotubes. *Planta Med*. 2012;78(14):1549–55.
94. Si W, Chen YP, Zhang J, Chen ZY, Chung HY. Antioxidant activities of ginger extract and its constituents toward lipids. *Food Chem* [Internet]. 2018;239:1117–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.055>
95. Wang Q, Yang Q, Cao X, Wei Q, Firempong CK, Guo M, et al. Enhanced oral bioavailability and anti-gout activity of [6]-shogaol-loaded solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm* [Internet]. 2018;550(1–2):24–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.028>
96. Shamoto T, Matsuo Y, Shibata T, Tsuboi K, Nagasaki T, Takahashi H, et al. Zerumbone inhibits angiogenesis by blocking NF-κB activity in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2014;43(3):396–404.
97. Mahomoodally MF, Aumeeruddy MZ, Rengasamy KRR, Roshan S, Hammad S, Pandohee J, et al. Ginger and its active compounds in cancer therapy: From folk uses to nano-therapeutic applications. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019;(August):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.009>
98. Crichton M, Marshall S, Marx W, McCarthy AL, Isenring E. Efficacy of Ginger (*Zingiber officinale*) in Ameliorating Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Chemotherapy-Related Outcomes: A Systematic Review Update and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2019;119(12):2055–68. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.06.009>

99. Examine. Ginger [Internet]. 2020. Available from: <https://examine.com/supplements/ginger/>
100. Marx W, Ried K, McCarthy AL, Vitetta L, Sali A, McKavanagh D, et al. Ginger—Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017;57(1):141–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2013.865590>
101. Yilmaz E, Yilmaz Z, Cakmak B, Karsli MF, Gultekin IB, Guneri Dogan N, et al. Nausea and Vomiting in Early Pregnancy of Adolescents: Relationship with Depressive Symptoms. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2016;29(1):65–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2015.06.010>
102. Sahardi NFN, Makpol S. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in the Prevention of Ageing and Degenerative Diseases: Review of Current Evidence. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2019;2019.

