



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LILIANA ANDREIA MARTINS RAMALHO

***ZINGIBER OFFICINALE: EVIDÊNCIA CIENTÍFICA CLÍNICA***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PLANTAS MEDICINAIS NA PRÁTICA CLÍNICA

Trabalho realizado sob orientação de:

PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA

DR<sup>a</sup> BEATRIZ TAVARES

NOVEMBRO/2021



# ZINGIBER OFFICINALE: EVIDÊNCIA CIENTÍFICA CLÍNICA

Artigo de revisão narrativa

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição  
do grau de Mestre em Medicina

## Aluna

Liliana Andreia Martins Ramalho

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

[lilianaramalho427@gmail.com](mailto:lilianaramalho427@gmail.com)

## Orientador

Prof. Doutor Celso Pereira

Professor Auxiliar Convidado da Unidade Curricular de Plantas Medicinais na Prática  
Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal –  
Azinhaga de Santa Comba, 3000-354, Coimbra

## Coorientadora

Dr<sup>a</sup> Beatriz Tavares

Imunoalergologia, Assistente Graduada do Serviço de Imunoalergologia, Centro  
Hospitalar da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal – Praceta Prof. Mota  
Pinto, 3000-075, Coimbra



## ÍNDICE

RESUMO .....	5
ABSTRACT .....	6
LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
I. INTRODUÇÃO .....	11
II. MATERIAL E MÉTODOS .....	13
III. RESULTADOS .....	17
1. Considerações Farmacológicas Gerais.....	17
2. Atividade Antiemética .....	20
3. Atividade Dispéptica .....	22
4. Atividade Antioxidante .....	24
5. Atividade Anti-Inflamatória .....	25
5.1. Patologia Osteoarticular .....	26
5.2. Recuperação da Lesão Muscular .....	26
5.3. Doença Inflamatória Intestinal .....	27
5.4. Asma.....	27
6. Atividade Analgésica.....	28
7. Atividade Antimicrobiana.....	29
7.1. Atividade Antibacteriana .....	30
7.2. Atividade Antifúngica .....	32
7.3. Atividade Antiparasitária .....	33
8. Atividade Oncoprotetora .....	34
8.1. Cancro Gástrico e Colorretal .....	35
8.2. Cancro do Fígado.....	36
8.3. Cancro do Pâncreas.....	36
8.4. Cancro do Pulmão.....	36
8.5. Cancro da Mama.....	37
8.6. Cancro do Colo do Útero.....	37

8.7. Cancro da Próstata.....	38
8.8. Leucemia.....	38
9. Atividade Antiobesidade .....	38
10. Atividade Hipoglicemiante.....	40
11. Atividade Cardiovascular .....	41
11.1 Dislipidémia.....	43
11.2. Hipertensão Arterial.....	44
12. Atividade Hepatoprotetora .....	44
13. Atividade Neuroprotetora .....	46
13.1. Doença de Alzheimer .....	47
13.2. Doença de Parkinson .....	47
13.3. Esclerose Múltipla .....	48
13.4. Epilepsia.....	48
IV. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....	51
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	57

## RESUMO

O *Zingiber officinale* (gengibre) é uma planta perene, herbácea da família *Zingiberaceae*, originária do sudeste asiático. Durante os descobrimentos foi distribuída a nível mundial, chegando a Portugal como especiaria no século XV. Desde então tem sido utilizada na culinária e na medicina. O rizoma é a parte da planta utilizada para consumo (fresco, seco, desidratado, cristalizado, infusão) em formulações em pó, comprimidos, cápsulas e óleo essencial. Analiticamente foram encontrados mais de 400 componentes na sua constituição, sendo os compostos fenólicos, 6-gingerol e 6-shogaol, as principais substâncias bioativas.

O objetivo desta revisão foi analisar criticamente a literatura referente aos principais efeitos terapêuticos do *Zingiber officinale* e dos seus fitoconstituintes maioritários.

Através de uma pesquisa eletrónica nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, websites da EMA e da *clinicaltrials.gov*, foram selecionados os artigos que cumpriram os critérios de inclusão publicados na última década.

A evidência científica revelou inúmeros efeitos farmacológicos com aplicabilidade clínica do gengibre nomeadamente nas atividades antiemética, dispéptica, analgésica, antioxidante, anti-inflamatória, hipoglicemiante, cardiovascular, hepatoprotetora e neuroprotetora. Salienta-se ainda a capacidade antimicrobiana contra diversos tipos de fungos, parasitas, bactérias *gram* positivas e negativas responsáveis por frequentes infeções em ambulatório. Mais recentemente, têm sido evidenciados efeitos no controlo da obesidade pela ação termogénica e antiadiposa e também como oncoprotetor em várias linhagens de células tumorais.

Apesar dos estudos nesta área apresentarem algumas limitações metodológicas, a evidência reunida nesta revisão demonstra grande potencial no investimento em futuras investigações sobre a aplicabilidade clínica do *Zingiber officinale* como um excelente agente terapêutico.

**Palavras-chave:** *Zingiber officinale*, gengibre, gingerol, shogaol, anti-inflamatório, antiemético.

## ABSTRACT

*Zingiber officinale* (ginger) is an herbaceous perennial plant from the *Zingiberaceae* family, originating from Southeast Asia. During the Portuguese discoveries it was distributed around the world, arriving to Portugal as a spice during the XV century. Since then, it has been used in culinary and medicine. The rhizome is the part of the plant that is consumed (fresh, dry, dehydrated, crystallized, infused) in powder formations, pills, capsules, and essential oils. Over 400 components have been found analytically in its constitution, being that the phenols, 6-gingerol and 6-shogaol are its main bioactive substances.

The main objective of this review was to critically analyze the literature referring to the main therapeutic effects of *Zingiber officinale* and its main phytochemicals.

Through a detailed electronic search on *PubMed* databases, *Cochrane Library*, EMA and *clinicaltrials.gov* websites, articles that have been published in the past decade that complied with the inclusion criteria were selected.

Scientific evidence has revealed that ginger has innumerable pharmacological effects with clinical applicability such as antiemetic activity, dyspepsia, analgesic, antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycemic, cardiovascular, hepatoprotection and neuroprotection. Its antimicrobial activity stands out against various types of fungi, parasites, *gram* positive and negative bacteria that are frequently responsible for infections in ambulatory care. More recently, there has been evidence in its effects towards obesity control due to its thermogenic and anti-adipose action as well as its role as an oncoprotector in various cancer cell lines.

Although studies in this area are methodically limited, the evidence gathered in this review demonstrated the great potential in investing in future research about the clinical applicability of *Zingiber officinale* as an excellent therapeutic agent.

**Keywords:** *Zingiber officinale*, ginger, gingerol, shogaol, anti-inflammatory, antiemetic



## LISTA DE ABREVIATURAS

**5-HT** – 5-hidroxitriptamina (serotonina)

**5-HT3** – sub-tipo de recetor da serotonina

**6-OHDA** – 6-hidroxidopamina

**A $\beta$**  – substância beta amiloide

**AINE's** – anti-inflamatórios não esteroides

**Akt** – proteína quinase B

**ALT** – alanina aminotransferase

**AMPK** – proteína quinase ativada pela 5'-monofosfato-adenosina

**AST** – aspartato aminotransferase

**ATP** – adenosina trifosfato

**AUC** – área sob a curva de concentração plasmática de uma substância ao longo do tempo

**AVC** – acidente vascular cerebral

**Bax** – proteína X associada ao *Bcl-2*

**BNIP3** – proteína 3 que interage com a proteína *Bcl2* E1B 19-KDa

**CEA** – antigénio carcinoembrionário

**CK** – creatina quinase

**Cmáx** – concentração máxima de uma substância no plasma

**c-Myc** – fator de transcrição da telomerase

**COX 1** – cicloxigenase 1

**COX2** – cicloxigenase 2

**CysLT1R** – recetor do leucotrieno cisteinil 1

**DEN** - dietilnitrosamina

**DM2** – diabetes mellitus tipo 2

**DNA** – ácido desoxirribonucleico

**EMA** – *European Medicines Agency*

**ERK1** – quinase regulada por sinal extracelular

**EUA** – Estados Unidos da América

**FA** – fosfatase alcalina

**GGT** – gama glutamil transpeptidase

**GLUT2** – transportador de glicose 2

**GLUT4** – transportador de glicose 4

**GSK3 $\beta$**  – glicogénio sintase quinase 3 $\beta$

**HbA1c** – hemoglobina glicada A1  
**HDL** – lipoproteínas de alta densidade  
**HO-1** – heme oxigenase 1  
**HOMA-IR** – modelo de avaliação homeostático da resistência à insulina  
**IL-1 $\beta$**  – interleucina 1 $\beta$   
**IL-6** – interleucina 6  
**IL-8** – interleucina 8  
**IL-10** – interleucina 10  
**IL-17** – interleucina 17  
**IL-22** – interleucina 22  
**IL-27** – interleucina 27  
**IL-33** – interleucina 33  
**IMC** – índice de massa corporal  
**IP-10** – proteína 10 ativada por interferon  $\gamma$   
**ISO** – *International Organization for Standardization*  
**JNK1** – quinase c-Jun N-terminal  
**LDL** – lipoproteínas de baixa densidade  
**LOX** - lipoxigenase  
**LPS** – lipopolissacarídeo  
**MAPKs** – proteínas cinases ativadas por mitógenos  
**MCP-1** – fator quimiotático de macrófagos proteína-1  
**MMP** – metaloproteinases  
**MPTP** – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina  
**MRP1** – proteína 1 associada à resistência a múltiplas substâncias  
**NF- $\kappa$ B** – fator nuclear kappa B  
**NGF** – fator de crescimento do nervo  
**Nrf2** – fator nuclear relacionado ao fator eritroide 2  
**PANC-1** – linha de células ductais do cancro pancreático  
**pH** – potência de hidrogénio  
**PI3K** – fosfoinositídeo 3-quinase  
**PPAR $\alpha$**  – recetores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo alfa  
**PPAR $\gamma$**  – recetores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama  
**PSD-95** – proteína de densidade pós-sináptica 95  
**SaHPPK** – 6-hidroximetil-7,8-dihidropterina pirofosfoquinase

**SNS** – sistema nervoso simpático  
**STAT3** – transdutor de sinal e ativador da transcrição 3  
**TGF- $\beta$**  – fator de transformação do crescimento beta  
**Th2** – células T helper 2  
**Th17** – células T helper 17  
**TLR4** – recetor do tipo toll like 4  
**TNF- $\alpha$**  – fator de necrose tumoral  $\alpha$   
**TRAIL** – ligando indutor da apoptose relacionada ao TNF  
**USP14** – protéase específica da ubiquitina 14  
**UVB** – radiação ultravioleta B  
**VEGF** – fator de crescimento endotelial vascular  
**VLDL** – lipoproteínas de muito baixa densidade



## I. INTRODUÇÃO



**Figura 1:** *Zingiber officinale*

Imagem original pelo Prof. Doutor Celso Pereira

*Zingiber officinale*, vulgarmente conhecida como gengibre, é uma planta perene, herbácea pertencente à família botânica *Zingiberaceae*. O seu nome deriva da palavra “*srngaveram*” em sânscrito que significa “em forma de chifre”, em alusão às protuberâncias na superfície do rizoma. [1]

A planta pode atingir os 1,5 metros de altura com um rizoma subterrâneo ramificado e corpo alongado com 3 a 16 cm de comprimento, 2 cm de espessura e cor amarelo-acastanhada. [1-2] É cultivada

anualmente em climas tropicais e subtropicais tais como Brasil, México, Jamaica, Havai, Austrália, Nigéria, sendo a Índia e a China os maiores produtores. [3-5]

O rizoma é a parte mais utilizada do gengibre que devido às suas propriedades como especiaria e planta medicinal contribuiu para a difusão a nível mundial.

Existem relatos históricos de que a planta, originária do sudeste asiático, já era usada medicinalmente há cerca de 5000 anos, principalmente na China e na Índia. [6] Chegou à Europa e às Américas através da exportação e das rotas migratórias dos descobrimentos. [2] Nessa época era utilizado fresco, seco, em pó e em conserva como alimento, especiaria, aromatizante e planta medicinal no combate de náuseas, vômitos, dispepsia, obstipação, constipações, artrite e cefaleias. [5,7,8]

O botânico inglês William Roscoe (1753-1813) descreveu pela primeira vez o gengibre como *Zingiber officinale* em 1807. [1]

Em 2014 contabilizaram-se 58000 toneladas de importação de gengibre na Europa. Cerca de 80% é utilizado na indústria alimentar na padaria/pastelaria e na produção de bebidas. O restante é utilizado no fabrico de cosméticos e de suplementos com intuito medicinal. [4,9]

Os rizomas são a porção mais procurada devido ao seu odor aromático e sabor picante. Pode ser consumido fresco como condimento, em receitas doces e salgadas, bebidas e pasta. Existem também formulações em pó, cápsulas, comprimidos, óleo essencial, desidratado, cristalizado e infusão. [1,3,5,7,10]

Análises bioquímicas ao rizoma encontraram mais de 400 componentes na sua constituição, sendo os mais abundantes os hidratos de carbono (50-70%), lípidos (3-8%), compostos não voláteis (4-7,5%), voláteis (1-3%). Em menores quantidades encontram-se aminoácidos, fibras, proteínas, vitaminas (vitamina A, C, K) e minerais. [2,6,11]

Gingeróis, shogaóis, paradóis e zingerona são as principais substâncias não voláteis bioativas do gengibre, destacando-se o 6-gingerol e o 6-shogaol. [6,8] Estes constituintes são reconhecidos pelas suas propriedades biológicas como anti-inflamatórios, antioxidantes, analgésicos, antieméticos, antibacterianos, anti-helmínticos, termogénicos, hipoglicemiantes, hipolipidémicos, anti-hipertensores, hepatoprotetores e oncoprotetores em diferentes linhagens celulares tumorais. [2,7,10,12]

Na monografia temática do rizoma de *Zingiber officinale* elaborada pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2012, está comprovada a robusta eficácia da formulação em pó, na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos na cinetose. O efeito antiemético tem sido preconizado quer de forma preventiva quer no alívio sintomático, particularmente em mulheres grávidas e em doentes oncológicos submetidos a quimioterapia. [13]

O rizoma do gengibre ingerido oralmente tem um bom perfil de segurança, apresentando efeitos adversos *minor* pouco frequentes, nomeadamente do foro gastrointestinal [4,13] Contudo, segundo a última monografia da EMA, não está recomendada a sua utilização por menores de 18 anos, grávidas e mulheres a amamentar devido à ausência de dados suficientes relativos à sua segurança e eficácia. [13] Apesar dessa precaução, posteriormente foram realizados diversos ensaios clínicos estatisticamente relevantes que incluíram esses grupos amostrais, não evidenciando riscos acrescidos pela sua utilização.

O recurso a plantas medicinais tem um registo ancestral. Com períodos oscilantes de popularidade ao longos dos tempos, recentemente tem sido cada mais difundido o interesse em utilizar fitofármacos na prevenção e tratamento de diversas patologias. A crescente desconfiança de alguns grupos populacionais em relação aos efeitos adversos dos fármacos sintéticos, aliada ao desejo por medicamentos mais tradicionais, entendidos como naturais, seguros pelos consumidores e de acesso livre, pode justificar a sua crescente utilização exponencial. Torna-se assim importante capacitar os médicos com conhecimentos cientificamente sustentados na área das plantas medicinais para capacitar, orientar e esclarecer dúvidas dos seus utentes.

Esta revisão tem como objetivo realizar uma análise crítica da literatura referente aos principais efeitos terapêuticos com evidência científica do rizoma de *Zingiber officinale*, bem como dos seus principais fitoconstituintes.

## II. MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração desta revisão narrativa, foi realizada uma pesquisa *online* nas bases de dados *PubMed* e *Cochrane Library*, nos *websites* da *EMA* e da *clinicaltrials.gov*.

Este artigo de revisão teve como objetivo reunir a bibliografia relativa aos potenciais efeitos terapêuticos com evidência científica do rizoma de *Zingiber officinale* e seus fitoconstituintes majoritários (6-gingerol e 6-shogaol).

No *website* da *EMA*, recolheu-se toda a informação relevante encontrada com o termo "*Zingiber officinale*". Nas bases de dados supramencionadas, pesquisaram-se, de uma forma geral, as características farmacológicas e farmacocinéticas do gengibre. Posteriormente, direcionou-se a pesquisa para as suas atividades terapêuticas *major*.

Os termos MeSH utilizados como palavras-chave encontram-se listados na Tabela 1. Estes termos, representativos de cada área de interesse, foram conjugados com as palavras "*Zingiber officinale*", "ginger", "gengibre", "6-gingerol" e "6-shogaol". A equação de base utilizada foi: ("termo1"[MeSH] AND ("Zingiber officinale"[MeSH] OR "ginger"[All Fields] OR "gengibre"[All Fields] OR "6-gingerol"[All Fields] OR "6-shogaol"[All Fields])). Nos termos compostos, usou-se: (("palavra1 palavra2"[MeSH] OR ("palavra1"[All Fields] AND "palavra2"[All Fields]))) AND ("Zingiber officinale"[MeSH] OR "ginger" [All Fields] OR "gengibre"[All Fields] OR "6-gingerol"[All Fields] OR "6-shogaol"[All Fields]).

Tabela 1: Termos MeSH utilizados e respetiva atividade terapêutica em estudo

Atividade Terapêutica	Termos MeSH
Geral	Pharmacokinetics Properties Pharmacological Applications Therapeutic Use
Antiemética	Antiemetics Nausea Vomiting Morning Sickness Hyperemesis Gravidarum
Dispéptica	Dyspepsia
Antioxidante	Antioxidants Oxidative Stress
Anti-Inflamatória	Anti-Inflammatory Agents Inflammation

Tabela 1: Termos MeSH utilizados e respectiva atividade terapêutica em estudo (continuação)

<b>Atividade Terapêutica</b>	<b>Termos MeSH</b>
Analgésica	Analgesics Pain
Antimicrobiana	Anti-Infective Agents Anti-Bacterial Agents Antiviral Agents Antifungal Agents Antiparasitic Agents Antiprotozoal Agents Antihelmintics
Oncoprotetora	Antineoplastics Anticarcinogenic Agents Antitumor Agents Anticancer Agents Neoplasms
Antiobesidade	Anti-Obesity Agents Obesity Adipose Tissue Metabolic Syndrome
Hipoglicemiante	Hipoglycemic Agents Diabetes Mellitus
Cardiovascular	Cardiovascular Agents Cardiometabolic Metabolic Syndrome Cardiovascular System Hypolipidemic Agents Anticholesteremic Agents Platelet Aggregation Inhibitors Antihypertensive Agents
Hepatoprotetora	Liver Cirrhosis Liver Diseases
Neuroprotetora	Neuroprotective Agents Nervous System Diseases Neurodegenerative Diseases Dementia Epilepsy



Numa primeira fase foram selecionadas as referências bibliográficas consideradas pertinentes pela leitura do título e *abstract* após a aplicação dos critérios de inclusão: artigos publicados entre 2011 e 2021, estudos *in vitro* e *in vivo*, em humanos ou animais, artigos originais, revisões sistemáticas ou ensaios clínicos, publicados na língua inglesa ou portuguesa. Foram excluídos os artigos com alvo complementar/alternativo/tradicional e publicados nas seguintes revistas: *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *Planta Medica*, *American Journal of Chinese Medicine*, *Journal of Phytomedicine*, *Fitoterapia*, *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, *J Nat Prod*, *Nat Prod Res*, *Afr J Tradit Complement Altern*, *Nat Med*, *Nat Prod Commun*, *J Ethnopharmacol*, *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, *Pharmacogn Mag*, *Complement Ther Med* e *Hereditas*.

Após esta seleção, os artigos pertinentes foram lidos integralmente e incluídos outros relevantes provenientes de uma pesquisa livre.

Adicionalmente foi realizada uma consulta dos ensaios clínicos em curso através da plataforma *ClinicalTrials.gov* com o intuito de conhecer as novas linhas de investigação terapêutica.

Um único revisor conduziu a pesquisa, decorrida entre julho e novembro de 2021. Foram encontrados 1663 artigos, destes selecionaram-se 293 após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, eliminando-se dados repetidos, resultando 165 artigos para análise nesta revisão.



### III. RESULTADOS

#### 1. Considerações Farmacológicas Gerais

O rizoma do *Zingiber officinale* utilizado para consumo contém oleorresina e 1 a 4% de óleo essencial. [2] A composição dos constituintes do gengibre pode diferir dependendo dos métodos de extração. Os processos mais utilizados são as técnicas de extração a frio (maceração, turboextração, percolação) e as técnicas de extração a quente (decoção, infusão, hidrodestilação e Soxhlet). [2] A hidrodestilação e a destilação a vapor são mais usadas para obter compostos voláteis enquanto a extração com solventes (acetona, acetato de etilo, éter etílico, hexano, pentafluoropropano) serve para extrair compostos não voláteis. Outros métodos como a microextração em fase sólida e extração por CO<sub>2</sub> têm sido utilizados para separar compostos aromáticos e oleosos. [8]

Os produtos comercializados derivados do rizoma do *Zingiber officinale* devem reger-se pela *International Organization for Standardization (ISO)*, normas ISO 1003:2008 e ISO 16928:2014.

A norma ISO 1003:2008 destina-se ao gengibre fresco e seco em pó, segundo a qual o rizoma fresco deve apresentar-se em pedaços irregulares superiores a 2 cm de comprimento com coloração branco-amarelada. O odor e sabor característicos é picante, cítrico e fresco. Na formulação em pó não deve conter fibras nem partículas grosseiras. [14]

O óleo essencial deve seguir os requisitos da norma ISO 16928:2014, apresentando-se como um líquido fluído transparente de cor amarelo-pálido com odor apimentado e cítrico. [18] O perfil cromatográfico dos constituintes deste óleo está descrito na Tabela 2, dependendo da região geográfica de produção.

Tabela 2: Perfil cromatográfico do óleo de *Zingiber officinale*

Componentes	China		Índia		África Ocidental	
	Mínimo (%)	Máximo (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)
α- Pineno	1,5	2,5	2,0	6,0	0,1	3,0
Canfeno	4,5	10,0	5,0	8,0	0,2	12,0
Neral	a	0,5	0,1	0,4	0,2	2,0
Geraniol	0,1	1,0	0,1	0,6	0,1	3,5
Geranial	a	0,6	0,1	0,6	0,5	3,5
β-Elemeno	0,5	1,5	0,6	1,1	a	1,0
Ar-Curcumeno	5,0	11,0	6,5	9,0	3,0	11,0
α-Zingibereno	29,0	40,0	35,0	40,0	23,0	45,0
β-Bisaboleno	2,5	9,0	2,5	5,5	3,0	7,0

Tabela 2: Perfil cromatográfico do óleo de *Zingiber officinale* (continuação)

Componentes	China		Índia		África Ocidental	
	Mínimo (%)	Máximo (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)
β-Sesquifelandreno	10,0	14,0	11,5	13,5	8,0	17,0
a – Não detetado						

Adaptado de: ISO 16928: 2014. Essential oil of ginger (*Zingiber officinale*) [15]

Análises bioquímicas ao rizoma encontraram mais de 400 componentes na sua constituição, sendo os mais abundantes os hidratos de carbono (50-70%), lípidos (3-8%), compostos não voláteis (4-7,5%) e voláteis (1-3%). Os compostos voláteis consistem em sesquiterpenos (zingibereno, curcumeno, farneseno) e monoterpenos (cineol, linalol, borneol, geranial, neral). Em menores quantidades encontram-se aminoácidos, fibras, fitoesteróis, proteínas, vitaminas (vitamina A, C, K) e minerais. [2,6,8-11]

O valor nutracêutico do gengibre é atribuído às principais substâncias fenólicas não voláteis bioativas como os gingeróis, shogaóis, paradóis e zingerona, destacando-se o 6-gingerol e o 6-shogaol. [6-8,16] Estes compostos são responsáveis pelo sabor picante do gengibre fresco (gingeróis) e seco (shogaóis). [9]

Os gingeróis são termicamente instáveis, dando origem aos shogaóis e zingerona quando sujeitos à desidratação e acidificação. [5-6,11] A maior estabilidade do 6-gingerol foi identificada em pH 4, ocorrendo rápida degradação com pH 1 e temperatura de 100°C. Em situações fisiológicas a 37°C, o pH 1 característico do estômago levou à desidratação e hidratação reversíveis de 6-gingerol a 6-shogaol. No intestino com pH 7,4 verificou-se uma estabilidade relativa de ambos os compostos. [6]

As principais atividades biológicas dos gingeróis e shogaóis encontram-se listadas na Tabela 3.

Tabela 3: Principais atividades biológicas dos gingeróis e dos shogaóis

Composto Ativo	Atividades Biológicas
Gingerol	Atividade Antioxidante Atividade Anti-Inflamatória Atividade Analgésica Atividade Antiemética Atividade Antiobesidade Atividade Hipoglicemiante Atividade Oncoprotetora

Tabela 3: Principais atividades biológicas dos gingeróis e dos shogaóis (continuação)

<b>Composto Ativo</b>	<b>Atividades Biológicas. Cont</b>
Gingerol	Atividade Antimicrobiana Atividade Cardioprotetora Atividade Hepatoprotetora Atividade Neuroprotetora
Shogaol	Atividade Antioxidante Atividade Anti-Inflamatória Atividade Antiemética Atividade Antimicrobiana Atividade Oncoprotetora Atividade Antiobesidade Atividade Hipoglicemiante Atividade Cardioprotetora Atividade Neuroprotetora

Na monografia temática do rizoma do *Zingiber officinale* elaborada pela *European Medicines Agency* em 2012, está comprovada a robusta eficácia da formulação em pó por via oral, na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos na cinetose. [13] A posologia indicada é 1 a 2 gramas, uma hora antes do início da viagem. Segundo este comité, a ingestão por menores de 18 anos, grávidas e mulheres a amamentar não está recomendada pela insuficiência de dados sobre segurança e eficácia. Contudo, desde 2012 têm sido publicados inúmeros estudos que demonstram a segurança da utilização do gengibre nestes grupos, nomeadamente no controlo de náuseas e vômitos. [4,16]

#### Farmacosegurança do gengibre e dos seus principais constituintes

- Efeitos adversos: os efeitos adversos documentados são ligeiros e comuns, essencialmente gastrointestinais (dispepsia, náuseas, epigastralgias) em doses superiores às indicadas. [2,4,13]
- Contraindicações: é contraindicado o seu uso em doentes com hipersensibilidade a algumas das suas substâncias ativas. O óleo essencial aplicado topicamente pode desencadear uma reação de fotossensibilidade, agravada quando coexiste inflamação cutânea. [2]
- Interações: apesar de serem documentados casos de interação medicamentosa por potenciar o efeito da varfarina, a EMA não reporta qualquer tipo de interação por classificar esses dados como pouco credíveis. [4,13]

## Farmacocinética do gengibre e dos seus principais constituintes

Recentemente têm surgido novas linhas de investigação que estudam a farmacocinética do gengibre e dos seus principais constituintes bioativos.

Realizou-se um estudo em 2019 sobre a farmacocinética do 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol e 6-shogaol. Neste estudo experimental, 400 mg/kg de extrato de gengibre foram administradas oralmente em ratos numa concentração de 42,7 mg/kg de 6-gingerol e 17,2 mg/kg de 6-shogaol. Todos estes componentes foram absorvidos rapidamente para o plasma, contudo os investigadores não os identificaram na forma livre, mas como conjugados glicuronídeo após a hidrólise pela  $\beta$ -glicuronidase. [17]

Relativamente ao 6-gingerol foi detetada uma AUC (0-t) de  $691,5 \pm 80,7 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$ , semi-vida de  $2,6 \pm 2,6 \pm 0,7$  horas e  $C_{\text{máx}}$  de  $255,4 \pm 44,7 \mu\text{g/L}$  aos 30 minutos com 534  $\mu\text{g/g}$  no estômago e 294  $\mu\text{g/g}$  no intestino. Em 60 horas cerca de 48% do conjugado do gingerol foi excretado pela bÍlis e 16% pela urina. Os dados analíticos detetados do 6-shogaol foram uma AUC (0-t) de  $545,3 \pm 95,7 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$ , semi-vida de  $3,9 \pm 1,2$  horas e  $C_{\text{máx}}$  de  $214,4 \pm 40,7 \mu\text{g/L}$  aos 42 minutos. Ambos os compostos tiveram uma dupla absorção em 3 horas provavelmente devido à circulação entero-hepática. [17]

Outro estudo demonstrou a presença dos conjugados glicuronídeos em tecidos de ratos após 7 dias de administração oral diária de 250 mg/kg de extrato de gengibre (30,03  $\mu\text{g/mg}$  de 6-gingerol e 5,96  $\mu\text{g/mg}$  de 6-shogaol). Verificou-se a presença destas substâncias em todos os tecidos dos órgãos estudados, nomeadamente, estômago, intestino, fígado, baço, rim, coração, pulmão e cérebro, o que indica permeabilidade da barreira hemato-encefálica. [18]

O 6-gingerol é o composto mais abundante no extrato de gengibre, contudo a concentração plasmática detetada não foi muito elevada. Segundo os investigadores, isto provavelmente deve-se ao facto do 6-gingerol no plasma se encontrar na forma dos seus metabolitos glicuronídeos, sendo por isso mesmo, necessários mais estudos farmacocinéticos. [17]

## **2. Atividade Antiemética**

O gengibre apresenta propriedades antieméticas ao aumentar o tónus e a motilidade gástrica, favorecendo o esvaziamento gástrico através da sua ação anticolinérgica e anti-serotoninérgica. Compostos como o 6-gingerol, 6-shogaol e zingerona, presentes no rizoma do gengibre, são capazes de inibir a resposta da serotonina (5-HT) de forma não competitiva nos recetores 5-HT<sub>3</sub> em neurónios aferentes viscerais vagais e antagonizam a ativação dos recetores muscarínicos. [2,5,19-21]

Segundo a EMA, é segura a toma oral de 1 a 2 gramas de gengibre em pó, uma hora antes do início de uma viagem com o intuito preventivo de náuseas e vômitos associados ao movimento. [13]

Em 2020 foi realizado um ensaio clínico de braço único que avaliou a eficácia do rizoma de *Zingiber officinale* na prevenção da cinetose. Contou com 174 participantes que ingeriram 160 mg de gengibre antes de realizarem uma viagem de pelo menos 15 minutos de duração após a qual responderam ao MSAQ (Questionário de Avaliação da Doença de Movimento) em 4 ocasiões diferentes: viagem 1 (pré-tratamento), viagem 2, 3 e 4 após a ingestão oral da substância em estudo. Os resultados evidenciaram uma redução estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) nas pontuações totais do MSAQ nas viagens 2, 3 e 4 em comparação com a viagem 1. [22]

Uma meta-análise com 10 ensaios clínicos controlados e randomizados demonstrou que o gengibre reduz episódios agudos de náuseas e vômitos associadas a quimioterapia ( $p = 0,006$ ), particularmente o vômito ( $p = 0,025$ ). [23] Outra revisão sistemática com meta-análise de 3 estudos (301 participantes) evidenciou que a probabilidade da ocorrência de episódios agudos de vômitos após quimioterapia foi reduzida em 60% com uma suplementação de gengibre de 1g/dia durante 3 dias. [24]

Numa revisão com 109 ensaios clínicos controlados e randomizados, 16 artigos mostraram que o gengibre melhorou significativamente o controlo de sintomatologia emética após quimioterapia, comparando-se com o efeito da vitamina B6 e metoclopramida. Onze estudos investigaram a atividade antiemética do gengibre no pós-operatório, sendo que em 5 deles não houve resultados significativos. [25]

Para estudar o efeito do gengibre no controlo de náuseas e vômitos no primeiro trimestre de gravidez, realizou-se uma meta-análise com 6 artigos e 508 participantes. Este estudo concluiu que a toma de 1 grama por dia de gengibre durante pelo menos 4 dias está associada a uma probabilidade cinco vezes maior de melhoria de sintomas eméticos [26] sem riscos associados para a gestante nem para o feto. [4]

Em 2017 foi realizado um ensaio clínico triplo-cego onde se comparou o efeito do gengibre, vitamina B6 e placebo no tratamento de náuseas e vômitos em mulheres com 6 a 16 semanas de gravidez. As doses utilizadas foram 500 mg de gengibre (2 vezes ao dia), 40 mg de vitamina B6 (2 vezes ao dia) e placebo (2 vezes ao dia). Concluiu-se que o gengibre é mais eficaz do que o placebo no controlo dos sintomas e é comparável ao efeito da vitamina B6. [27]

Um estudo multicêntrico duplo-cego distribuiu aleatoriamente 576 doentes oncológicos em quatro grupos: placebo, 0,5 g, 1g e 1,5 gramas de gengibre. A análise dos dados demonstrou

que todas as doses reduziram significativamente a gravidade das náuseas em comparação com o placebo, sendo que a maior diminuição ocorreu com as doses de 0,5g e 1g. [28] Um outro estudo também comprovou que tomar cápsulas diárias de 1g de gengibre alivia a frequência das náuseas pós-quimioterapia. [29]

Um ensaio randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado por placebo, estudou 47 mulheres com cancro ginecológico, a tomar carboplatina-paclitaxel e 2 gramas de gengibre diário ou placebo em complemento à profilaxia antiemética padrão. No grupo de estudo que ingeriu o gengibre verificou-se uma redução significativa de episódios agudos de náuseas em comparação com o grupo placebo ( $p=0,03$ ). [30]

Com o objetivo de comparar os efeitos antieméticos pós-operatórios da metoclopramida, haloperidol, dexmedetomidina e gengibre por via oral, foi realizado um ensaio clínico duplo-cego em 88 doentes submetidos a colecistectomia laparoscópica. Os doentes foram divididos aleatoriamente em quatro grupos (metoclopramida, haloperidol, dexmedetomidina, gengibre). A ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios não foi significativamente diferente entre os quatro grupos, pelo que demonstrou-se não haver diferença entre as substâncias estudadas. [31]

Em 2021 estudou-se a eficácia do gengibre como antiemético em crianças com o diagnóstico de gastroenterite aguda. Recorreu-se a um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo em 141 crianças com idades entre 1 e 10 anos. Verificou-se uma redução de 20% do risco de ocorrerem náuseas e vômitos no grupo que ingeriu gengibre comparativamente ao grupo placebo. [32]

O recurso à aromaterapia através do óleo essencial de gengibre tem sido alvo de estudo. Um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo estudou 49 crianças com cancro que foram expostas à inalação do aroma do óleo essencial de gengibre após a quimioterapia. Embora bem tolerada, não tóxica e não invasiva, a aromaterapia com gengibre não reduziu significativamente as náuseas nos pacientes estudados. [33] Contrariamente, em 2019, um outro estudo com 322 doentes adultos cirúrgicos, avaliou a eficácia da inalação de óleo essencial de gengibre no controlo de náuseas e vômitos no pós-operatório. A aromaterapia demonstrou uma redução estatisticamente significativa na necessidade de antieméticos relativamente ao grupo controlo. [34]

### **3. Atividade Dispéptica**

A úlcera péptica é uma patologia de elevada prevalência na população, manifestando-se por irritação gástrica aguda, dor epigástrica e por vezes hematemese. Surge pelo desequilíbrio



da acidez no estômago com aumento da atividade ATPase de prótons e potássio nas células gástricas e perturbação da integridade da mucosa. [35]

O gengibre e seus principais constituintes (6-gingerol e 6-shogaol) têm propriedades gastroprotetoras ao reduzir a proliferação de *Helicobacter pylori*, bactéria causadora de úlceras gástricas, para além de promover a libertação de mucina e de prostaglandinas. [10] protegendo dos distúrbios gástricos provocados pelos AINE's, etanol, reserpina e ácido acético. [36-37]

Sete artigos selecionados numa revisão sistemática de 2020 examinaram o efeito do gengibre na função gástrica. Todos os estudos obtiveram resultados satisfatórios quanto à elevação da taxa de esvaziamento gástrico. [25]

Um estudo chinês randomizado e duplo-cego estudou o efeito de 1,2 gramas de gengibre na motilidade e esvaziamento gástrico em 11 pacientes com dispepsia funcional. Após um jejum de 8 horas, os participantes ingeriram três cápsulas de gengibre ou placebo. Após 1 hora ingeriram 500 mL de sopa com baixo teor de nutrientes. A frequência das contrações antrais foi medida por ultrassom. O esvaziamento gástrico foi mais rápido no grupo que ingeriu as cápsulas de gengibre do que no grupo placebo ( $p \leq 0,05$ ), concluindo que o gengibre tem efeito benéfico em doentes com dispepsia funcional. [38]

Em 2019 um estudo avaliou o efeito da suplementação de *Zingiber officinale* em pó na erradicação de *Helicobacter pylori* e na melhoria de sintomas dispépticos. Voluntariaram-se 15 pacientes com dispepsia funcional e positividade para *Helicobacter pylori*. Receberam 3g por dia de gengibre em pó na forma de três comprimidos de 1g durante 4 semanas. Os sintomas de dispepsia foram avaliados antes e após a intervenção com um questionário baseado nos critérios de Roma III. A erradicação da bactéria foi avaliada por um teste de antigénio fecal não invasivo. O resultado foi estatisticamente significativo com uma taxa de erradicação de 53,3% ( $p=0,019$ ) e melhoria dos sintomas de dispepsia. [39]

Um ensaio clínico determinou o efeito do gengibre na atividade mioelétrica gástrica através da realização de eletrogastrografia em 15 pacientes após a toma de 1650 mg de gengibre durante 14 dias. Nove pacientes tiveram uma melhoria direta nessa atividade e todos apresentaram redução dos sintomas dispépticos. [40]

Um estudo de 2020 investigou a atividade contra úlcera péptica do extrato de gengibre cozido a vapor. Foi administrado durante 14 dias por via oral 100 mg/kg de extrato de gengibre em ratos com úlceras gástricas. Concluiu-se que ocorreu uma redução estatisticamente significativa da expressão de *NF-kB* e citocinas pró-inflamatórias, atuando o extrato de gengibre a vapor como protetor gástrico. [41]

#### 4. Atividade Antioxidante

Os compostos gingerol, shogaol, zingerona e paradol contidos no gengibre, apresentam propriedades antioxidantes uma vez que diminuem o *stress* oxidativo, inibindo os radicais livres através da redução da acumulação de óxido nítrico, superóxidos e peróxido de hidrogénio. Esta ação reduz as alterações nocivas da oxidação no DNA, proteínas, lípidos e membrana celular. [2,5]

Estes componentes antioxidantes comportam-se como doadores de eletrões, tornando-se mais fáceis de oxidar e inibem a xantina oxidase, uma enzima envolvida na geração de espécies reativas de oxigénio. Para além disso possuem um grupo hidroxilo na sua estrutura aromática com atividade antioxidante criando uma barreira nas células contra os radicais livres. [2,5,19,36]

Segundo uma revisão da literatura de 2019, o gengibre seco exibiu atividade antioxidante mais forte em comparação com o gengibre frito. Por sua vez, este último era mais oxidante do que o gengibre fresco. Esta revisão também demonstrou que os compostos bioativos têm atividade antioxidante pela via de sinalização do *Nrf2* que atua contra o *stress* oxidativo. [20]

Um ensaio clínico investigou a atividade antioxidante do extrato de gengibre oral em pacientes com o diagnóstico recente de cancro a receberem quimioterapia. Foram incluídos no estudo 43 pacientes aleatorizados: 24 doentes pertenceram ao grupo controlo e 19 doentes receberam gengibre (20 mg/dia de 6-gingerol) três dias antes da quimioterapia, continuando a toma diária ao longo de 64 dias. Verificou-se que os parâmetros de atividade antioxidante (superóxido dismutase, catalase, glutatião peroxidase e glutatião total) aumentaram significativamente comparativamente com o grupo placebo ( $p=0,01$ ) e os níveis sanguíneos de produtos de peroxidação lipídica (malondialdeído e óxido nítrico) diminuíram significativamente ( $p<0,01$ ). Estes resultados comprovam a atividade antioxidante do gengibre em doentes que estejam a receber quimioterapia. [42]

Outro ensaio clínico demonstrou o papel do 6-shogaol no combate do *stress* oxidativo induzido por radiação UVB em queratinócitos epidérmicos humanos. Verificou-se que a irradiação de UVB elevou significativamente os níveis de espécies reativas de oxigénio intracelulares com superexpressão de *MAPKs* (*ERK1*, *JNK1* e *p38*) e redução de *Nrf2*. No grupo que recebeu pré-tratamento com 6-shogaol demonstrou-se atividade antioxidante com redução de *MAPKs* e indução de *Nrf2* nas células testadas. [43]

Cada vez mais evidências sugerem que o *stress* oxidativo é a causa da redução dos melanócitos no vitiligo, doença pigmentar adquirida na pele. Para investigar se o 6-gingerol poderia proteger os melanócitos do *stress* oxidativo, foi realizado em 2020 um ensaio clínico. Foram cultivados *in vitro* melanócitos epidérmicos primários humanos tratados com peróxido

de hidrogénio na presença ou ausência de 6-gingerol. Concluiu-se que este composto tem efeitos antioxidantes protetores pela ativação da via de sinalização do *Nrf2* e, como tal, tem potencial na prevenção de perda de melanócitos em estádios iniciais de vitiligo. [44]

## 5. Atividade Anti-Inflamatória

O efeito anti-inflamatório de uma substância está relacionado com a sua capacidade em minimizar ou mesmo bloquear um ou vários mecanismos interligados e complexos da resposta inflamatória.

Uma das vias inflamatórias fundamentais neste processo é o metabolismo do ácido araquidónico, libertado pela lesão da membrana celular, através de duas enzimas: a cicloxigenase 2 (*COX2*), responsável pela formação de prostaglandinas e tromboxanos e a lipoxigenase (*LOX*), libertadora de leucotrienos.

Sabe-se que o rizoma do *Zingiber officinale*, através do 6-shogaol, tem atividade antioxidante pelo bloqueio das enzimas supramencionadas e seus sub-produtos, assim como inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (*IL-1 $\beta$* , *IL-8*, *TNF- $\alpha$* ), regula negativamente o fator de transcrição *NF- $\kappa$ B* e a via *TLR4* e reduz a expressão da proteína quinase B (*Akt*), *PI3K* e o óxido nítrico. [2,6,8,11,20,36,45-46]

Em 2009 identificou-se que o 6-shogaol tem efeitos inibitórios mais potentes na libertação do ácido araquidónico e na síntese do óxido nítrico do que o 6-gingerol. [46] Na investigação do 6-shogaol foi possível identificar a sua atividade na regulação da neuroinflamação, o que resulta da redução da síntese de óxido nítrico, *COX2* e *NF- $\kappa$ B* em astrócitos tratados com LPS. [47]

Um ensaio clínico estudou os efeitos do extrato de gengibre com 5% de 6-gingerol no controlo inflamatório na retinopatia em ratos diabéticos. Os ratos ingeriram extrato de gengibre (75 mg/kg/dia) durante 24 semanas tendo sido submetidos a controlo semanal da glicémia e da fundoscopia. Após o período de estudo verificou-se uma redução significativa da hiperglicemia, do diâmetro dos vasos retinianos e da atividade inflamatória (*NF- $\kappa$ B*, *TNF- $\alpha$*  e *VEGF*) no grupo tratado com gengibre comparativamente ao grupo placebo. [48]

Um estudo com a duração de 16 semanas, avaliou a capacidade anti-inflamatória do gingerol em ratos com nefropatia diabética. No grupo de teste com gingerol registou-se uma redução significativa ( $p < 0,001$ ) no nível de citocinas pró-inflamatória, *NF- $\kappa$ B* e *TGF- $\beta$* . [49] Outro estudo chegou a resultados semelhantes para uma população de ratos com nefropatia diabética mas a tomar 6-shogaol. Constatou-se uma redução dos parâmetros inflamatórios (*TNF $\alpha$* , *IL-6*, *NF- $\kappa$ B*) comparativamente ao grupo controlo. [50]

### **5.1. Patologia Osteoarticular**

Oito ensaios clínicos randomizados relataram o efeito anti-inflamatório do gengibre na melhoria das doenças osteoarticulares, particularmente na osteoartrite. Todos os estudos comprovaram melhoria no desempenho osteoarticular após a ingestão de gengibre em relação ao grupo controle. Os benefícios foram observados devido à redução no nível de citocinas pró-inflamatórias após três meses de consumo de 500 mg de gengibre em pó. [25]

Outros estudos indicaram uma diminuição da expressão do fator quimiotático de macrófagos (*MCP-1*) e da proteína ativada por interferão  $\gamma$  (*IP-10*), duas quimiocinas produzidas pelos sinoviócitos humanos, responsáveis pela migração de leucócitos para o tecido inflamado. [5]

Uma revisão da literatura reconheceu que doentes com osteoartrite do joelho com um tratamento à base de extrato de gengibre altamente purificado e padronizado tiveram uma redução significativa dos seus sintomas comparada ao efeito da indometacina. [36]

Em 2016 um ensaio clínico duplo-cego, controlado e randomizado com 120 participantes estudou durante 3 meses o efeito da suplementação de 500 mg de gengibre em pó diário na melhoria da osteoartrite do joelho através do efeito anti-inflamatório. Verificou-se que no fim do período de estudo houve uma diminuição de *TNF- $\alpha$*  e de *IL-1 $\beta$*  acompanhada de melhoria clínica. [51]

O gengibre tem um papel importante na diminuição da dor e da inflamação associadas à artrite reumatoide. Foi o que comprovou em 2019 um ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo que estudou 70 doentes com artrite reumatoide. Os participantes foram divididos em dois grupos, um deles recebeu 1500 mg de gengibre em pó e o outro recebeu placebo durante 12 semanas. Após a intervenção, a expressão dos genes inflamatórios *T-bet* e *ROR $\gamma$ t* diminuiu significativamente no grupo gengibre e a expressão do gene anti-inflamatório *FoxP3* aumentou. Daí resultou uma redução na pontuação da atividade da doença no grupo que tomou o gengibre em relação ao grupo placebo. [52]

### **5.2. Recuperação da Lesão Muscular**

A lesão muscular induzida pelo exercício é causada após a realização de esforço físico não habitual resultando em dor, inflamação e redução da função muscular. O gengibre exerce efeitos analgésicos e anti-inflamatórios ao reduzir a sinalização COX e a síntese de prostaglandinas. Em 7 estudos que avaliaram o gengibre como anti-inflamatório, a evidência indica que cerca de 2g/dia de gengibre durante 5 dias reduz moderadamente a dor muscular e a resposta inflamatória. [53-54]

Em 2014 foi investigado o efeito do gengibre nas concentrações plasmáticas de *IL-1 $\beta$* , *IL-6* e *TNF- $\alpha$*  em atletas masculinos de alto rendimento. Vinte e oito participantes realizaram o mesmo volume de treino semanal durante 12 semanas. Após 6 semanas do início do protocolo

de treino, os atletas foram divididos em dois grupos: um recebeu 500 mg de gengibre em pó 3 vezes ao dia e o outro grupo recebeu placebo. No grupo experimental registou-se diminuição significativa nas concentrações médias de *IL-1 $\beta$* , *IL-6* e *TNF- $\alpha$*  ao fim das 12 semanas comparativamente ao grupo placebo. [55]

### **5.3. Doença Inflamatória Intestinal**

Os resultados de uma revisão de 2019 demonstraram que a administração de 400 mg/kg/dia de gengibre por 5 dias melhorou a colite ulcerosa induzida por ácido acético em ratos. [11] Outra revisão demonstrou os efeitos protetores do 6-shogaol contra a disfunção da barreira intestinal no cólon de ratos ao reduzir os níveis de *TNF- $\alpha$* , *NF- $\kappa$ B*, *IL-1 $\beta$*  e *IL-6* e aumentar os níveis de citocinas anti-inflamatórias (*IL-10* e *IL-22*). [20,56] Resultados semelhantes foram obtidos por um estudo que concluiu que a ingestão de nanopartículas com 6-shogaol promove a cicatrização das lesões da mucosa num modelo de rato com colite ulcerosa. [57] Outro estudo chegou à conclusão que o 6-gingerol também tem atividade reparadora e anti-inflamatória nesta patologia ao diminuir significativamente o nível de *IL-17* e aumentar o nível de *IL-10* no soro e no tecido intestinal. [58]

Em 2021 um estudo investigou a capacidade do gengibre em controlar a colite ulcerosa e regular os distúrbios da microbiota intestinal. Amostras de fezes de ratos com colite ulcerosa evidenciaram um desequilíbrio da flora intestinal com menor diversidade de espécies de bactérias. No grupo que ingeriu oralmente 500 mg/kg/dia de gengibre verificou-se uma redução das alterações histológicas associadas à colite e regulação da microbiota intestinal com diminuição das espécies patológicas de bactérias intestinais. [59]

Um estudo em ratos em 2020 comprovou que o componente 6-gingerol diminui os danos na mucosa intestinal pela redução de *IL-6*, *IL-17* e *Th17* e aumento de *IL-10* e células T reguladoras de forma semelhante à mesalazina. [60]

### **5.4. Asma**

Numa revisão da literatura foi descrito que os gingeróis presentes no gengibre diminuíram significativamente o recrutamento de eosinófilos para os pulmões em ratos sensibilizados com ovalbumina (proteína presente na clara do ovo), suprimiram a resposta inflamatória pelas células Th2 e induziram o relaxamento rápido do músculo liso das vias aéreas após uma nebulização de 8-gingerol (100  $\mu$ M), 15 minutos antes do teste com metacolina. [61] Noutra revisão foi referido que o 6-gingerol, 8-gingerol e 6-shogaol promovem o relaxamento brônquico através da supressão da fosfodiesterase 4D. [20]

Um estudo avaliou a hipótese dos principais componentes ativos do gengibre induzirem a broncodilatação pela modulação do cálcio intracelular no músculo liso das vias aéreas. Os

constituintes 6-gingerol, 8- gingerol e 6-shogaol provocaram relaxamento do músculo liso das vias aéreas previamente contraídas em ratos passados 2 minutos após a sua utilização. [62]

## 6. Atividade Analgésica

Os mecanismos de controlo da dor estão intrinsecamente relacionados com a atividade anti-inflamatória do gengibre descrita anteriormente.

Uma revisão sistemática selecionou 7 artigos com um total de 8 ensaios (481 participantes) e estudou a eficácia analgésica do rizoma de *Zingiber officinale*. Dois estudos incidiram sobre a dor na osteoartrite, um sobre dismenorreia e três sobre dor muscular aguda induzida pelo exercício. Concluiu-se que o gengibre reduziu a dor em todas estas áreas. [63]

Outra revisão confirmou que a redução da dor associada à artrite reumatoide deveu-se à inibição da biossíntese de prostaglandinas e leucotrieno pelo gengibre. Também se evidenciou que em 261 pacientes com osteoartrite do joelho, 94,6% deles ocorreu redução da dor com a toma de extrato de *Zingiber officinale*. [45]

Os anti-inflamatórios não esteroides são frequentemente utilizados pelos atletas na prevenção e controlo da dor. Contudo os AINEs possuem efeitos adversos gastrointestinais e broncoconstrição induzida pelo exercício. Uma revisão sistemática de 7 ensaios clínicos randomizados foi realizada para avaliar a evidência do gengibre como analgésico no treino físico intenso. Os resultados demonstraram benefício com o consumo de 2 g/dia de gengibre durante 5 dias. [54]

Para avaliar a eficácia analgésica do gengibre no alívio da dismenorreia primária, foi efetuada uma revisão sistemática de 7 ensaios clínicos randomizados em 2015. Quatro deles compararam a eficácia terapêutica do gengibre com um placebo durante os primeiros 3 a 4 dias do ciclo menstrual. A meta-análise desses dados mostrou um efeito significativo de 750-2000 mg de pó de gengibre na redução da dismenorreia primária ( $p=0,0003$ ). [64] Em 2016, foi publicada uma revisão da Cochrane que incluiu 27 ensaios clínicos randomizados (3101 participantes). A maioria dos estudos incluídos foram organizados em coortes de estudantes com dismenorreia primária, avaliada pela escala visual analógica da dor. Contrariamente ao resultado da revisão anterior, as evidências da eficácia do gengibre foram muito limitadas. [65]

Um ensaio clínico randomizado comparou o efeito analgésico do ácido mefenâmico e do gengibre na dismenorreia primária. Assim 122 mulheres com dismenorreia primária moderada a grave foram aleatorizadas. O grupo testado com o ácido mefenâmico recebeu cápsulas de 250 mg a cada 8 horas e o grupo testado com o gengibre recebeu cápsulas de 250 mg a cada 6 horas desde o início da menstruação até o alívio da dor durante dois ciclos menstruais. A

intensidade da dismenorreia não foi significativamente diferente entre os dois grupos, pelo que se concluiu que o gengibre é tão eficaz quanto o ácido mefenâmico ( $p>0,05$ ). [66]

Outro ensaio clínico cruzado comparou o efeito do gengibre e de uma formulação comercial por via oral contendo 200 mg de ibuprofeno, 325 mg de paracetamol e 40 mg de cafeína, na redução da dismenorreia em 168 mulheres no Irão. As participantes foram aleatorizadas, um grupo recebeu 200 mg de gengibre em pó a cada 6 horas e o outro grupo recebeu 1 cápsula da formulação anteriormente descrita a cada 6 horas. Concluiu-se que não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p>0,05$ ), pelo que tanto o gengibre como este fármaco são eficazes no alívio da dor na dismenorreia primária. [67]

Em 2019 um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo estudou a eficácia da adição do gengibre ao tratamento padrão na *migraine*. Foram incluídos no estudo 60 pacientes adultos com *migraine* (1 a 6 crises por mês) com ou sem aura. Ambos os grupos receberam 100 mg de cetoprofeno como tratamento padrão e da randomização resultou um dos grupos receber 400 mg de extrato de gengibre e o outro grupo receber placebo. Os resultados apresentaram uma melhoria clinicamente significativa da *migraine* passado 1h ( $p=0,04$ ), 1,5h ( $p=0,01$ ) e 2h ( $p=0,04$ ) no grupo com adição do gengibre. Concluiu-se que é benéfica a adição de gengibre aos anti-inflamatórios não esteroides no tratamento da *migraine*. [68]

Os mesmos autores da investigação anterior, publicaram em 2020 um ensaio clínico randomizado duplamente cego controlado por placebo que estudou o potencial do gengibre para prevenir as crises de *migraine*. Neste estudo participaram 107 pacientes com *migraine* que não estavam a tomar qualquer medicação profilática. Durante 3 meses, um dos grupos recebeu cápsulas com 200 mg de gengibre em pó 3 vezes ao dia e o outro grupo recebeu placebo. Contrariamente ao esperado, não ocorreu diferença significativa entre os dois grupos, pelo que o gengibre não tem benefício no tratamento profilático da *migraine*. [69]

## **7. Atividade Antimicrobiana**

A utilização intensiva de antibióticos a nível mundial tem contribuído para o aparecimento cada vez mais frequente de resistências bacterianas.

São documentados efeitos bactericidas e bacteriostáticos dos compostos fenólicos do gengibre contra inúmeras bactérias *gram* positivas e *gram* negativas, ocorrendo maior suscetibilidade nas bactérias *gram* positivas. [2,5,70] Exemplos de bactérias *gram* positivas são: *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, e *Streptococcus mutans*. No

grupo das bactérias *gram* negativas estão: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella oxytoca* e *Klebsiella terrigena*. [3,5,20,36,61]

Para além da atividade antibacteriana, diversos investigadores associam propriedades antifúngicas e antiparasitárias ao gengibre. [5] São documentados efeitos contra os seguintes fungos: *Candida auris*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus flavus*. Os parasitas suscetíveis ao gengibre são os seguintes: *Hymenolepis nana*, *Schistosoma mansoni*, *Fasciola hepática*, *Brugia malayi*, *Blastocystis sp* e *Giardia lamblia*. [5,20,61,71]

### 7.1. Atividade Antibacteriana

De modo a avaliar a atividade antibacteriana a maioria dos estudos utilizou o método de difusão do disco em que o potencial de sensibilidade é proporcional ao diâmetro do halo de inibição do crescimento de bactérias.

Estudos indicam que a elevação da temperatura de 5 a 15°C, assim como o aumento do tempo de armazenamento influenciam negativamente a ação bacteriana. Um estudo testou amostras de extrato de gengibre armazenadas durante 8 meses a uma temperatura de 15°C e demonstrou que a atividade antimicrobiana foi nula para bactérias *gram* negativas e muito reduzida para bactérias *gram* positivas. [5]

Um estudo *in vitro* avaliou o diâmetro da zona de inibição de crescimento para as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Bacillus subtilis* na presença de extrato etanólico de rizoma de gengibre 200 µg/mL. Os resultados demonstraram uma maior sensibilidade do *Bacillus subtilis* (16,55 mm), seguida pela *Escherichia coli* (15,50 mm) e por fim pela *Pseudomonas aeruginosa* (14,45 mm). [71]

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria *gram* negativa frequentemente multirresistente a antibióticos. Tem capacidade de induzir biofilmes, nomeadamente a nível dentário e causar cárie, doença periodontal e infeções a diversos níveis. Uma revisão demonstrou que o rizoma de *Zingiber officinale* tem capacidade inibitória para espécies de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiplos fármacos, inibindo a formação de biofilme. [3] Num ensaio clínico em 2013 avaliou-se o efeito do gengibre no combate deste tipo de biofilme. Os resultados foram favoráveis uma vez que o desenvolvimento de biofilme foi reduzido em 39 a 56% em comparação com o grupo controlo e as bactérias presentes destacaram-se mais facilmente. [72]

O fenómeno de *quorum sensing* é usado por diversas bactérias incluindo a *Pseudomonas aeruginosa* e consiste na capacidade de comunicação célula a célula através da regulação génica mediante a densidade celular. Alguns dos fenómenos regulados pelo *quorum sensing* são a formação de biofilmes e a expressão de fatores de virulência. Em 2015, num estudo *in silico*, testou-se a capacidade do 6-gingerol reduzir a formação de biofilme ao se ligar aos



recetores *quorum sensing* de *Pseudomonas aeruginosa*. Demonstrou-se que a ligação molecular ocorre entre o 6-gingerol e o recetor através de ligações de hidrogénio hidrofóbicas. Também se verificou que foi reduzida a formação de biofilme, assim como vários fatores de virulência e inibidos genes que participam na atividade de *quorum sensing*. [73]

A *Streptococcus mutans* é uma bactéria causadora de cárie e biofilme dentário. Estudos *in vivo* e *in vitro* descobriram que o extrato de gengibre inibe a formação e aderência deste biofilme pela redução dos fatores de virulência, ocorrendo dispersão das células no grupo tratado em relação ao grupo controlo. [3] Noutro ensaio clínico com 31 participantes avaliou-se a eficácia antibacteriana para *Streptococcus mutans* de um elixir com óleo essencial de gengibre 0,5%. Durante 7 dias os participantes foram convidados a utilizar o elixir em estudo e a saliva foi recolhida antes, 1 minuto e 15 minutos após a realização do bochecho. Na análise microbiológica, o elixir com óleo de gengibre apresentou eficácia significativa contra *Streptococcus mutans*, controlando a formação de biofilme dentário e redução do sangramento gengival. Contudo, o sabor da solução teve baixa aceitabilidade. [74]

No Brasil foi realizado um ensaio clínico onde se estudou a atividade antibacteriana do extrato seco de gengibre contra *Enterococcus faecalis* em larvas *Galleria mellonella*. O resultado foi avaliado pela sobrevivência das larvas, uma vez que se sabe que a infeção por esta bactéria mata 85% das larvas em 7 dias. Registou-se eficácia antibacteriana comprovada pois no grupo testado ocorreu um aumento da taxa de sobrevivência de 66% em relação ao grupo controlo ( $p=0,0029$ ). [75]

Relativamente à infeção do trato urinário, a *Escherichia coli* é uma das bactérias mais frequentemente implicadas em infeções agudas e recorrentes. Num estudo de 2019 foi avaliada a eficácia antibacteriana para cinco óleos essenciais contra este tipo de infeção. Quanto ao óleo de *Zingiber officinale*, concluiu-se que não apresentou eficácia relevante. [76] Contudo, outro ensaio clínico demonstrou atividade antibacteriana eficaz contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Neste estudo foi utilizada a associação de 18,66% de óleo essencial de gengibre (154,26 mg/mL de 6-gingerol) com paligorsquita, um mineral de argila com uma estrutura que permite reter e transportar substâncias para um alvo específico. Esta combinação revelou uma capacidade antibacteriana superior relativamente ao óleo de gengibre isolado. [77]

A *Staphylococcus aureus* codifica uma enzima única denominada 6-hidroximetil-7,8-dihidropterina pirofosfoquinase (SaHPPK) contra a qual não existe conhecimento de qualquer antibiótico eficaz. Um estudo *in vitro* destaca o impacto da gingerona-A e shogaol, constituintes do gengibre, na inibição desta enzima. Os resultados foram promissores porque evidenciaram atividade inibitória destas substâncias na SaHPPK. [78]

A principal causa de gastrite crónica e de úlcera péptica é a bactéria *Helicobacter pylori* no estômago. Em 2019 um estudo avaliou o efeito da suplementação de *Zingiber officinale* em pó na erradicação desta bactéria. Foram estudados 15 pacientes com dispepsia funcional e com positividade para *Helicobacter pylori* que receberam 3 g/dia de gengibre em pó durante 4 semanas. Concluiu-se que o gengibre é significativamente eficaz na erradicação da *Helicobacter pylori* cuja taxa de erradicação foi de 53,3% ( $p=0,019$ ). [39] Outra investigação obteve resultados semelhantes e acrescentou que os efeitos inibitórios no crescimento desta bactéria se devem à capacidade dos componentes fenólicos do gengibre em reduzir a secreção de ácido gástrico pelo bloqueio da ação  $H^+$ ,  $K^+$ , ATPase. [79]

Para investigar a ação antibacteriana do 6-gingerol sobre a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* foi realizado um estudo *ex vivo* em que se injetou em ratos por via intraperitoneal 10 mg/kg de 6-gingerol (25  $\mu\text{g/mL}$ ) a cada dois dias durante 45 dias. Os resultados foram promissores uma vez que o 6-gingerol restringiu o crescimento de micobactérias nos pulmões, baço e fígado e exibiu forte atividade contra bacilos resistentes em ratos infetados com *Mycobacterium tuberculosis*. [80]

## 7.2. Atividade Antifúngica

Os compostos fenólicos do óleo essencial de gengibre possuem propriedades lipofílicas, tornando a parede e membrana celulares dos fungos mais permeáveis e menos integras. [20] Isto deve-se ao facto destes compostos interagirem com as proteínas da parede celular através de pontes de hidrogénio e iões, interferindo com a atividade enzimática, inibindo a formação e crescimento dos fungos. Sabe-se também que ocorre diminuição da produção de ergosterol, um composto importante na estrutura dos fungos, levando a distúrbios osmóticos. [5]

A *Candida albicans* é um fungo oportunista e responsável pela candidíase e formação de biofilmes. Em 2018 foi identificado que o 6-gingerol, 8-gingerol e 6-shogaol inibem eficazmente a formação de biofilme por este fungo, em particular o 6-gingerol a 10  $\mu\text{g/mL}$ . Além disso, o 6-gingerol e o 6-shogaol demonstraram capacidade em inibirem o crescimento das hifas e a virulência da *Candida albicans* resistente a outros antifúngicos. [81]

Em 2009 foi publicado o primeiro relatório que notificou a descoberta de um novo tipo de *Candida*, denominada *Candida auris*. Este fungo é globalmente emergente, causador de infeções invasivas com elevada mortalidade e resistência antifúngica. Em 2020 foi realizado um estudo *in vitro* que avaliou os efeitos antifúngicos e anti-biofilme do 6-shogaol contra *Candida auris*. Os resultados mostraram que o 6-shogaol exibiu atividade antifúngica e anti-biofilme ao inibir a formação de biofilme e erradicar os biofilmes pré-formados. Também se verificou que foi reduzida a atividade metabólica de *Candida auris* ao diminuir os níveis de

aspartil proteinases e da expressão do gene CDR1 relacionado com a bomba de efluxo deste fungo. [82]

### 7.3. Atividade Antiparasitária

A giardíase é uma das diarreias parasitárias comuns em humanos, especialmente em crianças, prevalente em regiões com más condições sanitárias.

Em 2016 foi investigada *in vitro* e *in vivo* a atividade do extrato de *Zingiber officinale* contra *Giardia lamblia*. Foram infetados ratos com uma suspensão de 10 000 cistos/mL de *Giardia lamblia*. Durante 7 dias após a infeção foram administrados 10 mg/kg/dia de extrato de gengibre. A eficácia foi avaliada pela contagem de cistos fecais e trofozoítos intestinais através de exame histopatológico. O extrato de gengibre teve um efeito significativo no controlo antiparasitário de *Giardia lamblia*, ocorrendo melhoria da lesão intestinal induzida pela infeção. [83]

O composto 6-shogaol revelou ação antiparasitária contra *Brugia malayi*, parasita causador da filariose linfática. O mecanismo responsável por esta atividade é a capacidade do 6-shogaol em inibir a timidilato quinase da *Brugia malayi*, uma importante enzima responsável pela síntese do DNA do parasita. [84]

Um estudo avaliou a atividade anti-helmíntica do extrato aquoso de gengibre contra *Schistosoma mansoni* em 16 ratos infetados. Após 10 semanas concluiu-se que a carga de parasitas e a densidade dos ovos no fígado e no intestino dos ratos tratados com o gengibre foram inferiores relativamente ao grupo controlo. O exame de microscopia eletrónica de varrimento revelou que os parasitas machos perderam a sua arquitetura de superfície normal no grupo tratado com gengibre. [85] Resultados semelhantes foram obtidos num estudo em 2021 em que se comprovou uma redução significativa da carga de vermes (59,9%) e de ovos nos tecidos (64,9%) e a presença de alterações na arquitetura tegumental nos vermes adultos no grupo tratado com nanopartículas derivadas do gengibre. [86]

Um outro estudo *in vitro* avaliou a eficácia do extrato metanólico de gengibre em ovos de *Fasciola hepatica*. Os ovos foram expostos a concentrações variáveis de extrato de gengibre. O efeito ovicida com 1 mg/mL do extrato em 24h foi de 51,53% em comparação com 22,70% no grupo controlo. Na concentração de 5 mg/mL o efeito ovicida foi de 98,84% em 24h. Estes resultados evidenciam forte atividade do gengibre contra *Fasciola hepatica*. [87]

*Blastocystis sp.* é um parasita entérico do trato gastrointestinal emergente a nível mundial. Um artigo de revisão avaliou a eficácia do gengibre para este parasita. A literatura revelou que o extrato de *Zingiber officinale* é eficaz na erradicação de *Blastocystis sp.* ao inibir a sua síntese proteica e regular negativamente o malondialdeído e óxido nítrico, atuando como antiparasitário. [88]

## 8. Atividade Oncoprotetora

Na última década têm surgido inúmeras investigações que mostram resultados promissores do gengibre e dos seus constituintes fenólicos contra várias linhas celulares cancerígenas. Os principais mecanismos antineoplásicos descritos recaem sobre o efeito citotóxico contra células malignas, ação inibitória enzimática, ativação de genes oncoprotetores, ação anti-inflamatória e antioxidante e regulação do fator angiogénico *VEGF*. [2,7,36]

A inflamação crónica promove o desenvolvimento de espécies reativas de oxigénio, o que conduz ao dano no DNA pela inibição das atividades de reparação ou modificações na sua estrutura, predispondo à indução neoplásica. Em muitas neoplasias ocorrem mutações no gene *p53*, gene supressor tumoral capaz de interromper o ciclo celular em células mutadas, o que contribui para o aumento da expressão das espécies reativas de oxigénio e de *COX2*, promovendo o crescimento do tumor. [11] Sabe-se que o gengibre controla este mecanismo pela sua forte atividade antioxidante e anti-inflamatória através da inibição de espécies reativas de oxigénio, *COX-2*, *TNF- $\alpha$* , *NF-kB*, *MAPK*, *PI3K*, *ERK 1/2*, *Akt*, *ciclina D1* e *MMP-9*. [7,89]

As metaloproteinases de matriz (MMP) são uma família de endopeptidases dependentes de zinco promotoras da degradação da matriz extracelular, associadas à invasão e metástase do carcinoma. As MMP 2 e 9 são responsáveis pela invasão tumoral pelo seu papel na degradação do colagénio tipo IV. Está documentado que os componentes 6-shogaol e zingerona do gengibre têm forte atividade na inibição destas metaloproteinases [7] e o 6-gingerol inibe o *VEGF* no controlo da angiogénese pelo bloqueio do ciclo celular G1 em células endoteliais humanas. [12,36,61]

A telomerase é um alvo importante na terapia oncológica, uma vez que a sua inibição promove o encurtamento dos telómeros a cada divisão celular até ocorrer senescência celular. Na presença de extrato de gengibre, as células cancerígenas exibiram redução da atividade da telomerase através da diminuição de *c-Myc* (fator de transcrição da telomerase). [7]

Os derivados fenólicos do gengibre interferem na proliferação e no ciclo celular de células malignas provocando a interrupção do ciclo celular nas fases G0/G1 ou G2/M, regulam positivamente a expressão dos genes oncoprotetores *p21*, *p53* e *Bax* e negativamente o gene antiapoptótico *BCL-2*, inibem as proteínas *STAT3*, *ciclina D1* e *survivina* e ativam as caspases 3/9. [7,9,12,61,89] O extrato de gengibre também perturba diretamente a estrutura dos microtúbulos das células malignas, induzindo a apoptose. [90] Em 2021 descobriu-se que o extrato de gengibre ativa a paraptose em células neoplásicas através da disfunção mitocondrial e do retículo endoplasmático, translocação do fator indutor de apoptose para o núcleo com conseqüente fragmentação do DNA. [91]

### 8.1. Cancro Gástrico e Colorretal

Como abordado anteriormente na exposição das atividades dispépticas e anti-inflamatórias, o extrato de gengibre promove a prevenção e a cicatrização da úlcera péptica e reduz a lesão e inflamação da mucosa intestinal, evidenciando potencial preventivo para o desenvolvimento de cancro gástrico e colorretal.

Estudos *in vitro* demonstraram que o 6-gingerol induz a apoptose das células neoplásicas gástricas pela indução do *TRAIL* (ligando indutor da apoptose relacionada ao *TNF*), ativa as caspases 3/7, inibe o *NF-κB*, reduz a xantina oxidase, mieloperoxidase, malondialdeído e danifica a estrutura dos microtúbulos. [9,20,61] Em 2018 um estudo *in vitro* mostrou que o 6-gingerol aumentou a radiosensibilidade de células de carcinoma gástrico ao provocar a paragem do ciclo celular na fase G2/M e induzir as caspases 3 /9 com consequente apoptose. [92] No mesmo ano, um outro estudo identificou um aumento na produção de espécies reativas de oxigénio nas células neoplásicas com disfunção da membrana mitocondrial e consequente apoptose. [93] Foi também demonstrado que os gingeróis têm um papel significativo na inibição do crescimento de *Helicobacter pylori* CagA+, a qual possui um gene específico ligado ao desenvolvimento de lesões gástricas pré-malignas e malignas. [36]

Outro estudo *in vitro* investigou o potencial do 6-shogaol no controlo do adenocarcinoma do colon. Os resultados evidenciaram que após 6 horas, as células em contacto com o 6-shogaol tiveram paragem do ciclo celular em G2/M com formação de autofagossomas. Após 24 horas houve aumento da atividade das caspases 3/7 e da apoptose, intensificada após 48 horas desde o início do estudo. [94]

Em 2020 um estudo em ratos com cancro colorretal demonstrou considerável diminuição da viabilidade celular do tumor com 6-gingerol pelo aumento da expressão do gene *p53*, diminuição de *TNF-α*, *COX2*, *IL-1β*, *ciclina D1* e redução da concentração de *VEGF* no colon. [95]

Um grupo de investigadores da Universidade de Michigan (EUA) estudou o impacto do consumo de gengibre em pessoas com e sem risco aumentado de desenvolver cancro colorretal. Trinta participantes com risco normal e 20 participantes com risco aumentado de cancro colorretal foram randomizados e receberam 2g/dia de gengibre em pó ou placebo durante 28 dias. No início e no fim do estudo foi realizada uma sigmoidoscopia flexível com biópsia do colon. Os resultados revelaram que no grupo de participantes com risco aumentado e que consumiu gengibre ocorreu uma redução significativa dos níveis de *COX1* em comparação com o grupo placebo ( $p=0,03$ ), o que não se verificou nos participantes com risco normal e que ingeriram gengibre. Isto revela que pessoas com risco aumentado de virem a

desenvolver cancro colorretal tiram maior benefício com o consumo de gengibre na prevenção deste tipo de tumor. [96]

## **8.2. Cancro do Fígado**

Foi documentado que o componente fenólico 6-gingerol inibiu *in vitro* a proliferação do carcinoma hepatocelular através da paragem do ciclo celular na fase G2/M, apresentou ação anti-inflamatória (redução de *NF-kB*, *TNF- $\alpha$* , *MAPK*, *PI3K/Akt*, *IL-8*), reduziu *MMP-2/9* e *VEGF* e induziu a apoptose. [9,61,97-100] Noutro estudo identificou-se que o 6-shogaol também tem capacidade de induzir a morte celular mediada por *TRAIL*, desencadeando a produção de espécies reativas de oxigénio, disfunção mitocondrial e expressão do gene *p53* das células neoplásicas hepáticas. [101]

Num modelo de rato com carcinoma hepatocelular foram avaliados os marcadores séricos de cancro do fígado com a injeção intraperitoneal de 50 mg/kg/dia de gengibre durante 8 semanas. Verificou-se que ocorreu uma redução significativa dos marcadores séricos cancerígenos ( $\alpha$ -fetoproteína e CEA) e diminuição do tecido neoplásico. No tratamento com 100 mg/kg/dia de gengibre houve uma supressão da resposta inflamatória e indução de apoptose dependente de caspase. [102]

Um outro estudo administrou 75 mg/kg/dia de extrato padronizado de gengibre a ratos com carcinoma hepatocelular induzido. Após 22 semanas foi realizado estudo imunohistoquímico que revelou que o gengibre reduziu a quantidade de células positivas para Ki-67, preditor da proliferação tumoral. [103]

## **8.3. Cancro do Pâncreas**

Estudos *in vitro* demonstraram que o 6-gingerol inibe o crescimento de células neoplásicas pancreáticas através da paragem do ciclo celular em G1 e o 6-shogaol suprime o *NF-kB*, *COX2*, *ciclina D1*, *survivina*, *Bcl-2* e *MMP-9* em células cancerígenas PANC-1. [9,61]

Noutro trabalho experimental realizado por um grupo japonês identificou que a administração intraperitoneal em ratos de 80 mg/kg/dia de extrato de gengibre durante 20 dias suprimiu o crescimento do cancro pancreático sem efeitos adversos graves ( $p < 0,01$ ). Foi demonstrado que ocorreu autose (*autosis*), um mecanismo de morte celular, assim como aumentou a vacuolização do citoplasma em células PANC-1. [104]

## **8.4. Cancro do Pulmão**

Em 2020 foi publicado o resultado de uma investigação *in vitro* sobre o efeito do 6-gingerol no controlo do cancro do pulmão. Foi descoberto que este composto inibe o crescimento de células malignas do cancro do pulmão através da supressão da expressão de *USP14*, uma proteína inibidora da autofagia. Através da diminuição desta proteína ocorre o processo de

ferroptose que consiste num tipo de morte celular não programada associada à peroxidação lipídica. [105]

Um outro estudo comprovou o efeito oncoprotetor do extrato de *Zingiber officinale*, particularmente do 6-shogaol e 6-paradol, contra o cancro do pulmão. Observou-se que nas células neoplásicas epiteliais basais alveolares ocorreu inibição da telomerase, pela diminuição da expressão da transcriptase reversa da telomerase humana, o que levou ao encurtamento dos telómeros destas células e à sua senescência. [11,106]

### **8.5. Cancro da Mama**

O composto 6-shogaol possui ação antineoplásica contra o cancro da mama pela inibição da *MMP-9*, redução da expressão do fator de crescimento epidérmico, de *β1-integrina* e de *ciclina-1*, ativação da *AMPK* e da expressão do gene *p53*. Outros mecanismos registados contra as linhagens neoplásicas do cancro da mama são a indução de espécies reativas de oxigénio celulares e mitocondriais que elevam o mecanismo de resposta ao dano do DNA. Também ocorre paragem no ciclo celular nas fases G0/G1 e G2/M com posterior apoptose. [5,20,36,107-108]

Um estudo recente investigou o potencial citotóxico do 6-shogaol contra células de adenocarcinoma da mama e células do carcinoma ductal da mama. Os resultados mostraram que ocorreu regulação negativa da sinalização *Notch* (genes *Hes1* e *Cyclin-D1*), o que levou à atividade antiproliferativa e apoptótica destas células. [107]

### **8.6. Cancro do Colo do Útero**

O vírus do papiloma humano é um vírus oncogénico causador do cancro do colo do útero. Expressa as oncoproteínas *E6* e *E7* que inativam o gene supressor tumoral *p53* e ativam a função do proteossoma. O 6-gingerol tem a capacidade de reduzir o volume do tumor por aumentar a expressão de *p53* e inibir a atividade do proteossoma. [109] Para além disso, são reconhecidas as seguintes atividades do 6-gingerol neste tipo de cancro: inibição de *NF-kB*, *PI3K/Akt*, estimulação do *stress* oxidativo, elevação do fator de ativação da protease apoptótica 1, ativação das caspases 3/9 e paragem do ciclo celular em G0/G1 e G2/M com posterior apoptose. [20,110-111]

Um estudo brasileiro avaliou a atividade citotóxica do óleo essencial de *Zingiber officinale* (32,12 µg/mL) contra células de cancro do colo do útero. Foi verificado que na presença deste composto, ocorreu condensação da cromatina, perda da integridade da membrana celular e apoptose, o que sugere ação potencial antineoplásica contra células deste tipo de cancro. [112]

### 8.7. Cancro da Próstata

Os compostos 6-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol e 10-shogaol são constituintes do extrato da raiz de gengibre que comprovaram, através de diversos estudos *in vitro*, terem atividade antineoplásica contra o cancro da próstata. Estes compostos demonstraram capacidade em aumentarem significativamente a expressão dos genes *p53* e *Bax*, diminuir a expressão de *Bcl-2*, *MRP1* e da *glutatioão-S-transferase*. O 6-shogaol mostrou possuir maior função inibitória do *STAT3*, *NF-kB*, *ciclina-D1* e *survivina*, desencadeando a apoptose das células neoplásicas prostáticas. [11,20,36,113-114]

Um estudo revelou que o 6-gingerol, 6-shogaol e 10-shogaol inibiram significativamente a atividade proliferativa de linhas de células de cancro da próstata humano resistentes a docetaxel. A ação dos três compostos foi semelhante através da regulação negativa da expressão das proteínas *MRP1* e da *glutatioão-S-transferase*. [115]

### 8.8. Leucemia

Um estudo de 2020 explorou os efeitos do 6-gingerol nos mecanismos antineoplásicos de três linhas de células leucémicas. Os resultados indicaram que este constituinte do gengibre inibiu a proliferação celular e induziu a apoptose através da via dependente das caspases. [116] Investigações anteriores revelaram que o 6-shogaol induz o mecanismo apoptótico em células de leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloide crónica através da expressão do gene *p53*, geração de espécies reativas de oxigénio e redução dos níveis de *survivina*. [117-118]

Um estudo iraniano demonstrou que o tratamento combinado de gengibre (70 µg/mL) com metotrexato tem efeito sinérgico nas células de leucemia linfoblástica aguda em crianças. [119]

## 9. Atividade Antiobesidade

Pessoas diagnosticadas com obesidade ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) têm maior risco de virem a desenvolver inúmeras patologias crónicas, nomeadamente doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, osteoartrite e vários tipos de neoplasias. Geralmente está associado o aumento dos níveis de *stress* oxidativo, hiperglicemia, resistência à insulina e dislipidemia. [11]

Embora a estratégia mais recomendada pela comunidade médica para o controlo da obesidade seja a modificação dos hábitos alimentares e prática regular de exercício físico, as pessoas obesas têm manifestado interesse no consumo de suplementos à base de plantas medicinais, nomeadamente o gengibre.

Ao gengibre são reconhecidas propriedades termogénicas ativadas pelo sistema nervoso simpático (SNS). A estimulação deste sistema provoca uma elevação da taxa de oxidação



mitocondrial com conseqüente consumo de ATP e catabolismo celular de ácidos gordos acumulados com produção de calor. De todos os constituintes do gengibre, o 6-gingerol mostrou possuir ação termogénica mais acentuada. [2,10]

Sabe-se que em pessoas obesas a expressão dos genes termogénicos *UCP1* e *PGC-1 $\alpha$*  encontra-se diminuída. Estudos demonstraram que o extrato de gengibre aumentou a expressão destes genes, reduzindo a acumulação de gordura. [5]

Um estudo em ratos revelou que o 6-gingerol e o 6-shogaol aumentaram o catabolismo lipídico pela estimulação do gene dependente de *PPAR $\gamma$* . O *PPAR $\gamma$*  é um importante regulador transcricional do metabolismo energético no tecido adiposo ao induzir a oxidação de ácidos gordos. [120]

A adipogénese é um processo complexo de diferenciação celular no qual pré-adipócitos se tornam em adipócitos. Foram publicados estudos *in vitro* e *in vivo* que indicam que o 6-gingerol inibe este processo em pré-adipócitos *3T3-L1* e também reduz a acumulação de lípidos nestas células. Estas modificações ocorrerem através da inibição da expressão proteica de fatores de transcrição da adipogénese e das enzimas lipogénicas. [5,121] Além disso, o 6-gingerol promove a acumulação nuclear de  $\beta$ -catenina ao ativar a via de sinalização *Wnt/ $\beta$ -catenina*. Esta via tem a função de regular negativamente o processo de diferenciação adipogénica. [122]

Um estudo publicado em 2021 investigou o efeito do extrato etanólico de gengibre cozido ao vapor na adipogénese de pré-adipócitos *3T3-L1*. Foi comprovado que o extrato de gengibre reduziu significativamente o tamanho dos adipócitos e a acumulação das gotículas de lípidos celulares, assim como aumentou a expressão de *PPAR $\gamma$* . [123]

Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados que incluiu 14 estudos e 473 indivíduos avaliou os efeitos da ingestão de gengibre na perda de peso e no perfil metabólico em obesos. As doses de gengibre estudadas variaram entre 200 e 3000 mg/dia e a duração entre 2 e 12 semanas. Os resultados indicaram que a suplementação com gengibre diminuiu significativamente o peso corporal ( $p=0,04$ ), perímetro abdominal ( $p=0,003$ ) e índice de resistência à insulina ( $p=0,006$ ). Contudo não ocorreu diferença no IMC ( $p=0,074$ ). [124]

Outro ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, randomizou 80 mulheres obesas em dois grupos. As participantes de um dos grupos ingeriram 2g/dia de gengibre em pó durante 12 semanas e o outro grupo ingeriu uma substância placebo. O IMC e a composição corporal foram avaliados a cada 4 semanas e os níveis séricos de leptina, resistina, insulina e glicose foram determinados antes e após a intervenção. Os resultados revelaram que o consumo de gengibre diminuiu significativamente o IMC ( $p=0,019$ ) e o valor de insulina sérica ( $p=0,021$ )

em comparação com o placebo. Por outro lado, não ocorreu diferença significativa na redução de leptina sérica, resistina e glicose entre os dois grupos. [125]

Num diminuto estudo americano cruzado randomizado, avaliaram-se os efeitos de uma bebida quente de gengibre no gasto energético e sensação de saciedade em 10 homens obesos. O gasto energético foi medido em repouso e passado 6h após a toma da bebida por calorimetria indireta e a sensação de saciedade foi avaliada de hora a hora com uma escala visual analógica. A bebida foi ingerida ao pequeno-almoço e consistiu em 2g de pó de gengibre dissolvido em água quente. Os resultados demonstraram que não houve efeito significativo do gengibre no gasto energético ( $p=0,43$ ), contudo as avaliações pela escala visual analógica demonstraram maior saciedade ( $p=0,002$ ) e menor ingestão alimentar prospectiva ( $p=0,004$ ). Estes resultados são promissores para o controlo da obesidade, uma vez que os participantes tiveram menos compulsão para o consumo de alimentos após a ingestão da bebida de gengibre, mas requerem naturalmente uma amostra mais robusta. [126]

## 10. Atividade Hipoglicemiante

É reconhecida cientificamente a capacidade do gengibre em reduzir a glicémia sanguínea em situações de hiperglicemia. Estudos *in vivo* demonstraram que o 6-gingerol, principal componente fenólico do gengibre, promove a captação da glicose nos músculos e nas células adiposas. Não são reconhecidos com exatidão os mecanismos que contribuem para esta diminuição da glicose. Sabe-se que esses mecanismos passam pela inibição da atividade das enzimas glicolíticas (glicosidase e amilase) que são responsáveis pela hidrólise dos hidratos de carbono, o que reduz a sua absorção no intestino e a glicose disponível. O facto do gengibre ter uma forte ação anti-inflamatória e antioxidante também contribui para a diminuição da resistência dos tecidos à insulina. [2,5,11,61]

Um estudo recente demonstrou que o 6-gingerol e o 6-shogaol estimulam a utilização da glicose por adipócitos *3T3-L1* e células do músculo esquelético através do aumento da fosforilação da *AMPK*. [127] Outras duas investigações confirmaram estes dados e acrescentaram a descoberta da capacidade do gengibre aumentar a expressão de *GLUT2*, *GLUT4* e dos níveis séricos de adiponectina. Sendo reconhecido anteriormente que a adiponectina aumentou a captação de glicose e a oxidação de ácidos gordos pelo músculo e reduziu a gliconeogénese hepática. [128-129]

Em 2019 uma revisão sistemática e meta-análise de 14 ensaios clínicos randomizados com 473 indivíduos com DM2, concluiu que a suplementação com gengibre (200-3000 mg/dia em 2-12 semanas) diminuiu significativamente o valor de glicose em jejum ( $p=0,03$ ) e o índice de resistência à insulina ( $p=0,006$ ). [124] Porém, numa outra revisão no mesmo ano foi realizada

uma meta-análise de apenas 8 ensaios clínicos randomizados (454 participantes com DM2). Não se observaram diferenças significativas no valor da glicemia em jejum ( $p=0,16$ ) entre o grupo que consumiu gengibre (1600-4000 mg/dia em 8-12 semanas) e o grupo controle. Contudo, ocorreu uma descida significativa no valor da HbA1c ( $p=0,02$ ). [130]

Um ensaio clínico duplo-cego controlado, aleatorizou 70 pessoas diabéticas tipo 2 em dois grupos. Num deles os participantes consumiram 1600 mg/dia de gengibre e no outro um placebo durante 12 semanas. No grupo experimental ocorreu redução estatisticamente significativa no valor de glicose sérica em jejum e no valor de HbA1c. [131] Contrariamente, um ensaio clínico de 2020 obteve como resultado uma diminuição não significativa nos valores de HbA1c no grupo que tomou gengibre (1200 mg/dia em 90 dias) relativamente ao grupo controle. [132] Outro estudo duplo-cego, controlado e randomizado com 37 participantes com DM2 demonstrou que o consumo de 2g de gengibre/dia em pó durante 12 semanas diminuiu a resistência à insulina e a glicemia em jejum significativamente ( $p<0,05$ ). [133]

A resistência à insulina geralmente precede o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Um estudo realizado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Sydney em ratos alimentados com uma dieta rica em hidratos de carbono, demonstrou que a ingestão de 200 mg/kg/dia de extrato de gengibre durante 10 semanas aumentou significativamente a sensibilidade à insulina ( $p<0,01$ ) através do modelo de avaliação homeostático da resistência à insulina (HOMA-IR). [134]

Num modelo experimental em ratos com diabetes mellitus tipo 1 foi injetado 6-shogaol (10 mg/kg) por via intraperitoneal, 3 vezes por semana durante 2 semanas. Verificou-se que diminuiu significativamente o nível de glicose sanguínea ( $p<0,05$ ) e ocorreu redução das alterações histológicas nas células beta pancreáticas comparativamente ao grupo controle. [135]

Um estudo *in vivo* avaliou os efeitos de 50 mg/kg/dia de 6-shogaol durante 12 semanas em ratos com nefropatia diabética. Revelou-se que o 6-shogaol reduziu significativamente os níveis séricos de glicose em jejum, insulina sérica e HbA1c ( $p<0,05$ ). Verificou-se também que ocorreu melhoria da função renal pela diminuição significativa dos valores séricos de azoto ureico, creatinina, relação albumina/creatinina e redução das lesões histológicas típicas na nefropatia diabética. [50]

## **11. Atividade Cardiovascular**

Os distúrbios cardiovasculares são uma das principais causas de morbidade e de mortalidade globais. Inserem-se neste grupo de doenças a dislipidemia, hipertensão arterial e aterosclerose predispondo para a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio, acidente

vascular cerebral, insuficiência cardíaca e tromboembolismo, diminuindo a perfusão de tecidos e órgãos.

O gengibre tem demonstrado capacidade cardioprotetora essencialmente pelas ações antioxidantes e anti-inflamatórias. Sabe-se que a inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) reduz o risco de deposição de placas de gordura arterial. Os compostos fenólicos do gengibre demonstraram aumentar a quantidade de substâncias antioxidantes endógenas no miocárdio (superóxido dismutase, catalase, glutatião tecidual), diminuir os níveis séricos de marcadores enzimáticos (lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase, creatinina quinase, alanina aminotransferase) e inibir a peroxidação lipídica. [11]

A proliferação de células do músculo liso vascular é um processo de patogénese de doenças cardiovasculares. Um estudo *in vitro*, investigou os vários constituintes do extrato de gengibre e concluiu que o 6-shogaol (10 µM) foi o que mostrou melhor atividade antiproliferativa. Os dados sugeriram que o 6-shogaol aumentou a quantidade de células na fase G0/G1 associada à ativação da via *Nrf2/HO-1* reduzindo a proliferação celular. [136]

Para avaliar o efeito do 6-gingerol no controlo da perda de cardiomiócitos, foi realizado um estudo *in vitro* na China. A hipoxia conduz à perda de cardiomiócitos, pelo que nesta experiência, células *H9c2* de cardiomiócitos foram pré-tratadas com 100 µM de 6-gingerol antes de serem expostas a condições de hipoxia. Os resultados mostraram um aumento da viabilidade celular com inibição da libertação de LDH, apoptose e autofagia. Verificou-se um aumento da via de sinalização proliferativa *PI3K/Akt/mTOR* e redução da expressão de *BNIP3*, uma proteína que provoca apoptose e autofagia. [137]

Na cardiomiopatia diabética ocorre fibrose e inflamação miocárdica devido ao aumento da produção de radicais livres e colagénio, o que leva a rigidez, alteração da condução elétrica, hipoxia tecidual e insuficiência cardíaca. Um estudo de 2020 em ratos com fibrose miocárdica, foi pesquisado o efeito da administração de 6-gingerol (10-20 mg/kg/dia) durante 14 dias. No grupo experimental, ocorreu melhoria morfológica da fibrose e redução significativa do índice de peso do ventrículo esquerdo, da creatina quinase (CK), do *stress* oxidativo, da inflamação e da apoptose através da via *TLR4/MAPKs/NF-kB*. [138] Em 2021 outra investigação semelhante concluiu que o consumo de extrato de gengibre (200-400 mg/kg/dia) em ratos durante 6 semanas diminuiu significativamente a quantidade de colagénio no tecido cardíaco fibrosado, assim como reduziu o infiltrado inflamatório celular. [139]

Relativamente à agregação plaquetária, em 2015 foi publicada uma revisão sistemática sobre este tema onde 10 estudos foram incluídos (8 ensaios clínicos e 2 estudos observacionais). Dos oito ensaios clínicos, quatro mostraram que o gengibre reduziu a agregação plaquetária,

enquanto outros quatro não revelaram qualquer efeito. Os dois estudos observacionais também mostraram resultados divergentes. Os autores desta revisão concluíram que o efeito relevante do gengibre na agregação plaquetária é ambíguo. [140]

### 11.1 Dislipidemia

Uma revisão sistemática e meta-análise de 14 ensaios clínicos randomizados (473 participantes) foi realizada para reunir a evidência científica sobre o efeito da ingestão de gengibre no perfil lipídico de indivíduos obesos. Os resultados indicaram que a suplementação com gengibre aumentou significativamente os níveis de HDL ( $p=0,009$ ), contudo não houve significado estatístico na redução dos níveis de triglicerídeos ( $p=0,24$ ), colesterol total ( $p=0,30$ ) nem de LDL ( $p=0,48$ ). [124] Resultado diferente obteve um ensaio clínico de 2019 que estudou o perfil lipídico de 37 pessoas com síndrome metabólica. Após 12 semanas de ingestão diária de 2 gramas de gengibre em pó, verificou-se no grupo experimental uma redução estatisticamente significativa dos níveis de triglicerídeos ( $p<0,001$ ) mas sem diferença na quantificação do HDL, LDL e colesterol total relativamente ao grupo controlo. [133]

Um ensaio clínico duplo cego controlado por placebo conduzido pelo Hospital Geral Lahore (Paquistão) em 80 indivíduos com hiperlipidemia, concluiu que a ingestão 3 vezes ao dia de 5g de pasta de gengibre durante três meses, reduziu o valor de LDL em 10,4% e do colesterol total em 4,5% relativamente ao grupo controlo. [141]

Num estudo experimental, durante 5 semanas foi administrada uma dieta hipercalórica (33,5% de gordura) a dois grupos de ratos, sendo que num deles também foi administrado simultaneamente 250 mg/kg/dia de extrato de gengibre. Os resultados deste estudo mostraram que no grupo que tomou o extrato de gengibre houve uma diminuição significativa dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e de VLDL. Este efeito deveu-se a uma maior expressão hepática de recetores ativados por proliferadores de peroxissoma (*PPAR $\alpha$*  e *PPAR $\gamma$* ). [128]

Noutro ensaio, 32 ratos foram alimentados com uma dieta rica em gordura com o objetivo de analisar o efeito do exercício físico e do consumo de extrato de gengibre (250 mg/kg/dia) no perfil lipídico. O estudo decorreu ao longo de 4 semanas com um programa de exercícios aeróbicos de 3 sessões por semana num grupo, toma de gengibre diário noutro grupo e a combinação do plano de exercício e gengibre num terceiro grupo, para além do grupo controlo. Os resultados evidenciaram que a combinação de exercícios aeróbicos com a toma de gengibre reduz significativamente o valor de triglicerídeos, LDL e colesterol total e aumentou o nível de HDL em comparação com os resultados dos outros grupos isolados (exercício aeróbico ou gengibre). [142]

## 11.2. Hipertensão Arterial

Um estudo transversal com 4628 participantes com idades entre os 18 e os 77 anos avaliou o efeito da ingestão diária de 1 grama de gengibre nos valores da tensão arterial. Os resultados demonstraram que o consumo de gengibre diminuiu o risco de hipertensão arterial em 8%. [143] Um estudo publicado posteriormente não encontrou alteração significativa nos valores da pressão arterial sistólica ( $p=0,165$ ) e diastólica ( $p=,078$ ) num grupo de indivíduos com síndrome metabólica que ingeriu diariamente 2 gramas de gengibre em pó durante 12 semanas. [133]

Uma investigação *in vivo* determinou o efeito da toma oral de gengibre (75 mg/kg) na atividade anti-hipertensiva e farmacocinética do losartan (10 mg/kg) em ratos hipertensos. O tratamento no grupo em que foi administrado losartan e gengibre reduziu de forma estatisticamente significativa a pressão arterial sistólica (14,88%) e diastólica (17,52%) em comparação com o grupo controlo. Estes resultados demonstraram que o gengibre aumentou o efeito anti-hipertensivo de losartan em ratos hipertensos. [144]

## 12. Atividade Hepatoprotetora

A literatura científica publicou diversos estudos que comprovam o potencial hepatoprotetor do gengibre e dos seus compostos fenólicos. É reconhecida a sua capacidade em atenuar a fibrose hepática pela redução da deposição de colagénio, assim como é reduzida a inflamação e oxidação nos hepatócitos. [2,5]

Em 2021 um estudo experimental *in vivo* investigou os efeitos hepatoprotetores do 6-gingerol (50 mg/kg) em ratos tratados previamente com 50 mg/kg de dietilnitrosamina (DEN), uma substância hepatotóxica. Os ratos foram divididos em 4 grupos: tratados com DEN, DEN e 6-gingerol e apenas com 6-gingerol. Os resultados mostraram efeito anti-inflamatório na administração de 6-gingerol em hepatócitos lesados pela exposição prévia a dietilnitrosamina, nomeadamente ocorreu uma melhoria significativa das lesões histopatológicas (infiltração inflamatória, edema, deposição de colagénio) e diminuição da expressão de *TNF- $\alpha$* . [145]

Para estudar o efeito do extrato de *Zingiber officinale* na regressão da fibrose hepática, foi realizado um estudo onde ratos com fibrose hepática receberam oralmente 300 e 600 mg/kg/dia de extrato de gengibre em 8 semanas. Ambas as doses estudadas do extrato evidenciaram uma redução significativa da fibrose e da inflamação hepática com diminuição dos níveis de *NF- $\kappa$ B* e *TGF- $\beta$ 1*. [146]

Num outro estudo *in vitro* avaliou-se a ação do óleo essencial de gengibre contra os efeitos hepatotóxicos da dietilnitrosamina (150 mg/kg) em ratinhos. O óleo de gengibre foi introduzido durante 2 meses na dieta padrão do grupo experimental na razão de 45 mg/100g de dieta.

Obteve-se como resultado uma diminuição significativa das enzimas hepáticas ALT (56,85%) e FA (53,84%) e elevação da glutatíon peroxidase (75,06%), uma enzima antioxidante. [147]

Uma investigação recente estudou o efeito da administração oral de nanopartículas isoladas de extrato de gengibre na fibrose hepática induzida pelo álcool. Durante 13 dias, os ratinhos foram alimentados com uma dieta líquida contendo 5% de etanol e no 14º dia ingeriram uma dose com 30% de etanol. No grupo experimental, os ratinhos ingeriram nanopartículas de extrato de gengibre (50 mg/dia) simultaneamente com a dieta etílica. Os resultados demonstraram que neste grupo ocorreu a ativação de *Nrf2*, o que levou à expressão de genes antioxidantes (*HO-1*, *NQO1*, *GCLM*, *GCLC*) no fígado e inibiu a produção de espécies reativas de oxigénio. [148]

Foi descrito que o *stress* do retículo endoplasmático desempenha um papel importante na indução e progressão da esteatose hepática não alcoólica. Um estudo avaliou o efeito do extrato de gengibre (200 mg/kg) no *stress* do retículo endoplasmático em ratinhos com esteatose hepática. Durante 8 semanas um grupo de ratos foi alimentado com a dieta padrão e o outro grupo com uma dieta rica em gordura. Nas 2 semanas posteriores, os ratinhos de ambos os grupos foram alimentados oralmente com o extrato de gengibre. No grupo de ratos com esteatose hepática que ingeriu o gengibre verificou-se uma redução significativa da acumulação de gordura intra-hepática e do *stress* do retículo endoplasmático dos hepatócitos. [149]

Um estudo avaliou a atividade hepatoprotetora do extrato do rizoma de gengibre contra a hepatotoxicidade induzida por tioacetamida (200 mg/kg). A lesão hepática foi avaliada macro e microscopicamente revelando que o grupo que consumiu 250 mg/kg de extrato de gengibre diário obteve uma redução significativa dos septos fibrosos e dos nódulos irregulares de regeneração hepática relativamente ao grupo controlo. Também foi verificado que houve uma diminuição significativa dos níveis de AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total e conjugada no grupo experimental. [150]

Numa investigação de 2019 demonstrou-se a capacidade do gengibre em controlar a hepatotoxicidade induzida pelo piroxicam, um anti-inflamatório não esteroide tomado durante 4 semanas. Quarenta ratinhos foram divididos em 4 grupos: grupo I (controlo), grupo II (0,3 mg/kg/dia de piroxicam), grupo III (200 mg/kg/dia de gengibre) e grupo IV (0,3 mg/kg/dia piroxicam e 200 mg/kg/dia gengibre). Verificou-se que a administração de gengibre diminuiu significativamente os níveis séricos de AST, ALT, FA e a imunoexpressão da proteína pró-apoptótica *Bax*. [151]

Está cientificamente comprovado que a utilização de paracetamol em doses elevadas é hepatotóxica. Num estudo animal foi administrada uma dose hepatotóxica de paracetamol

(3g/kg), tendo um dos grupos previamente ingerido extrato de gengibre (200 e 400 mg/kg). Os resultados revelaram que o extrato de gengibre foi hepatoprotetor visto ter diminuído significativamente o nível das transaminases séricas e da fosfatase alcalina em comparação com o grupo controle. [152]

### 13. Atividade Neuroprotetora

As doenças neurodegenerativas incluem um conjunto de manifestações neurológicas que criam impacto no grau de autonomia da pessoa e na sua qualidade de vida. Alguns dos mecanismos inerentes são a neuroinflamação, *stress* oxidativo, desmielinização, perda neuronal e agregação anormal de proteínas no sistema nervoso central. [153]

As publicações científicas mais recentes têm demonstrado que o gengibre e os seus compostos fenólicos têm grande potencial de virem a ser aliados na terapêutica para demências, doença de Parkinson, esclerose múltipla e epilepsia.

A ativação das células da microglia determina um processo de neuroinflamação levando à apoptose neuronal. Os resultados de um modelo de cultura de células *BV2* da microglia ativado por lipopolissacarídeo revelaram que o 10-gingerol tem forte capacidade anti-neuroinflamatória ao bloquear a ativação de *NF-κB* e reduzir os níveis de óxido nítrico, *IL-1β*, *IL-6* e *TNF-α*. [20] Outros dois estudos mostraram que o 6-shogaol diminuiu significativamente na microglia a libertação de todos estes fatores inflamatórios e também de *MAPK*. [47,154]

Denomina-se astrogliose ao processo de inflamação dos astrócitos que contribui para a neurodegeneração. Para avaliar o efeito do 6-gingerol na redução da astrogliose, foi realizado um estudo *in vitro* e *in vivo* em modelos experimentais com este distúrbio induzido por lipopolissacarídeo. Confirmou-se que foi reduzida a inflamação em astrócitos expostos a 6-gingerol pela redução de *IL-6*, *TNF-α* e óxido nítrico. Adicionalmente, neste estudo foi comparada a memória dos ratos que tomaram a substância 6-gingerol (0,5-2 mg/kg) relativamente ao controle. O resultado revelou que no grupo experimental houve melhoria significativa da aprendizagem e memória dependente da dose. [155]

Para avaliar o efeito do extrato de *Zingiber officinale* na memória, realizou-se um estudo *in vivo* em ratos com défice de memória induzido por escopolamina. Os animais ingeriram extrato de gengibre seco (125 mg/kg/dia) durante 5 dias, sendo a memória avaliada por um teste de reconhecimento de objetos. Constatou-se que a administração de gengibre melhorou significativamente a memória no grupo experimental. Posteriormente, também foi demonstrado neste grupo o aumento dos níveis do fator de crescimento do nervo (*NGF*) e de marcadores pré e pós-sinápticos (*sinaptofisina* e *PSD-95*), o que promove a sinaptogénese no hipocampo. [156]



Num estudo chinês de 2020 descobriu-se que o 6-gingerol (10-30  $\mu\text{M}$ ) obtido do gengibre teve ação anti-neuroinflamatória na microglia e reduziu tanto a extensão de um acidente vascular cerebral isquêmico ( $p=0,0184$ ) como melhorou as funções neurológicas ao 3º dia após o AVC em ratos ( $p=0,04$ ). Provou-se que a melhoria da lesão isquêmica cerebral se deveu à redução da inflamação pela regulação negativa da via *Akt-mTOR-STAT3*. [157]

### 13.1. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é o tipo de demência mais comum, caracterizado por um distúrbio neurológico irreversível e progressivo com agregação anormal de substância beta amiloide ( $A\beta$ ) e proteínas *tau*, levando a perda neuronal e dano sináptico. Sabe-se que os processos de neuroinflamação, *stress* oxidativo, degradação mitocondrial e disfunção sináptica causam diminuição progressiva cognitiva e de memória. Investigações recentes têm demonstrado que o gengibre e os seus compostos têm melhorado a memória e as alterações patológicas induzidas pela toxicidade da substância beta amiloide. [153]

Num modelo de ratos com doença de Alzheimer induzida pela injeção de  $A\beta$  na placa intracerebroventricular, observou-se que a ingestão de extrato de gengibre (4g/kg/dia em 35 dias) atenuou a disfunção comportamental e a morte celular neuronal, assim como ocorreu diminuição dos marcadores inflamatórios (*NF-kB*, *IL-1 $\beta$* ). [158]

Outro estudo demonstrou que o 6-gingerol reduziu a citotoxicidade induzida pela placa de  $A\beta$ , uma vez que diminuiu as lesões patológicas cerebrais e a ativação de *GSK3 $\beta$* , uma enzima diretamente relacionada com a deposição de substância beta amiloide. [159]

Duas investigações concluíram que o pré-tratamento com 6-gingerol (80-200  $\mu\text{M}$ ) em células com  $A\beta$  reduziu significativamente a quantidade de espécies reativas intracelulares de oxigênio, de malondialdeído e óxido nítrico e aumentou a expressão de enzimas antioxidantes ( $\gamma$ -glutamylcisteína ligase e heme oxigenase-1). Este efeito antioxidante provocou neuroproteção nas células em estudo. [159-160]

O recetor do leucotrieno cisteinil 1 (*CysLT1R*) e a catepsina B são fatores regulados positivamente pela substância beta amiloide. Um estudo *in vitro* e *in vivo* descobriu que o 6-shogaol tem a capacidade de inibir a *CysLT1R*, o que regula negativamente a catepsina B e por consequência reduz a deposição de  $A\beta$  no cérebro de ratos. [161]

### 13.2. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson caracteriza-se pela degeneração progressiva de neurónios dopaminérgicos e por inclusões citoplasmáticas de corpos de Lewy nos neurónios. A perda neuronal de dopamina na substância negra resulta em défices motores como tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. [153]

O gengibre e os seus compostos têm demonstrado capacidade de atenuação desta doença através da regulação do *stress* oxidativo e da neuroinflamação.

A ação antidegenerativa do gengibre foi estudada através da indução da doença de Parkinson em ratos pela MPTP e 6-OHDA. O extrato de gengibre, principalmente o 6-shogaol, inibiu significativamente a disfunção motora, o dano neuronal e a redução de dopamina estriatal pela inibição da ativação do processo inflamatório na microglia. [153]

Uma investigação *in vivo* estudou os efeitos do 6-shogaol no dano inflamatório de neurónios dopaminérgicos em ratos com doença de Parkinson. Foi administrado oralmente 10 mg/kg/dia de 6-shogaol durante 3 dias em ratinhos induzidos com doença de Parkinson pela substância MPTP. Observou-se que o tratamento com 6-shogaol reverteu as alterações na coordenação motora e bradicinesia. Também se verificou que ocorreu uma diminuição significativa da perda de células dopaminérgicas na pars compacta da substância negra e redução da neuroinflamação da microglia. [162]

### **13.3. Esclerose Múltipla**

A esclerose múltipla é uma doença autoimune caracterizada pela perda neuronal progressiva, neuroinflamação, degeneração axonal e desmielinização.

Num trabalho experimental avaliaram-se os efeitos do extrato de gengibre na expressão das citocinas *IL-27* (anti-inflamatória) e *IL-33* (inflamatória) num modelo de ratinhos com encefalomielite autoimune que reproduz as principais características clínicas e patológicas da esclerose múltipla. No grupo experimental tratado com 200-300 mg/kg de gengibre em dias alternados durante 27 dias, verificou-se a expressão significativamente aumentada da *IL-27* e diminuída da *IL-33*. Os sintomas clínicos foram menores comparativamente ao grupo controlo. [163]

Noutra investigação de 2019 estudou-se o efeito da administração de 6-shogaol e 6-paradol (5 mg/kg/dia em 13 dias) no alívio sintomático em ratos com encefalomielite autoimune. Concluiu-se que no grupo experimental ocorreu uma diminuição significativa dos sinais clínicos da doença, remielinização e redução da astrogliose. [164]

### **13.4. Epilepsia**

O extrato de gengibre demonstrou ser eficaz no controlo convulsivo de crises epilépticas. Apesar de ainda existir pouca investigação nesta área, um estudo iraniano avaliou o efeito anticonvulsivante do gengibre num modelo de rato com indução de uma convulsão clónica através da administração de pentilenotetrazol. Diferentes doses de extrato de gengibre (25, 50 e 100 mg/kg) foram administradas por via intraperitoneal, 2 e 24 horas antes da indução pelo pentilenotetrazol. Os resultados mostraram que nos grupos experimentais com todas as doses de gengibre ocorreu aumento significativo do tempo de início da convulsão mioclónica

com a administração 2 e 24 horas antes da indução convulsiva ( $p < 0,001$ ). Atribuiu-se este efeito ao componente 6-gingerol do gengibre por ter a capacidade de reduzir a produção de óxido nítrico, o qual ativa a enzima guanilil ciclase que regula o limiar convulsivo. [165]



#### IV. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A utilização de plantas como agentes na prevenção e tratamento de múltiplas patologias tem um histórico ancestral. Apesar de momentos oscilantes no volume de procura das populações por estes recursos medicinais, atualmente assiste-se a uma crescente utilização indiscriminada por pessoas de todas as classes socioeconómicas. Grupos de investigação científica têm manifestado interesse em estudar o efeito das plantas e dos seus constituintes nas atividades biológicas e aplicações medicinais e, como tal, recentemente surgiram inúmeros estudos publicados neste âmbito.

Utilizado empiricamente há séculos, o rizoma do *Zingiber officinale* e os seus principais constituintes bioativos, nomeadamente o 6-gingerol e o 6-shogaol, foram alvo de escrutínio científico na investigação das suas capacidades terapêuticas. Nenhum estudo incluído nesta revisão referiu a ocorrência de qualquer efeito secundário relevante, pelo que até ao momento esta planta possui um bom perfil de segurança. Contudo, são escassos os estudos relativos à farmacocinética e farmacodinâmica dos seus principais componentes, sendo importante haver mais avaliações nessa área. Um dos estudos publicados fez referência ao facto de ter sido detetada baixa concentração plasmática de 6-gingerol após o consumo de gengibre. Como este é o principal constituinte e alvo de estudos *in vitro* e *in vivo* de muitas investigações sobre os efeitos do gengibre no organismo, é importante haver futuramente maior esclarecimento sobre a sua relevância efetiva após as etapas de farmacocinética e farmacodinâmica. Revela-se igualmente importante estudar os efeitos medicinais dos principais metabolitos glicuronídeos do 6-gingerol, presentes no plasma.

Até à atualidade, a única ação medicinal do gengibre reconhecida pelo Comité da EMA é a atividade antiemética na cinetose na dosagem oral diária de 1 a 2 gramas em pó. Os estudos posteriores vieram a comprovar outras aplicações clínicas tais como no controlo de náuseas e vômitos agudos após sessões de quimioterapia, no período pós-operatório e no primeiro trimestre de gravidez, sem risco associados para a gestante e feto. No caso da utilização do óleo essencial de gengibre no controlo emético através da aromaterapia, o resultado foi divergente. Contudo, a inalação por via nasal permite uma absorção rápida e, como tal, constitui uma estratégia promissora no controlo emético, sendo desejáveis mais estudos nesta área.

A ocorrência de dispepsia e de úlcera péptica mostrou ser reduzida pelo gengibre através da sua capacidade em promover a libertação de mucina e prostaglandinas, reduzir a proliferação da bactéria gástrica *Helicobacter pylori*, aumentar a taxa de esvaziamento gástrico e diminuir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e de *NF-kB*. Apesar da lista de efeitos adversos

*minor* do gengibre surgir referida a dispepsia, esta revisão demonstrou que em doses moderadas, até 3 gramas/dia, essa sintomatologia é melhorada.

As atividades antioxidante e anti-inflamatória revelaram ser extremamente potentes no extrato de gengibre, atribuídas principalmente aos constituintes gingerol e shogaol. O gengibre seco mostrou maior poder antioxidante do que o rizoma fresco, o que pode indicar que o shogaol tem maior ação do que o gingerol, visto ser o componente em maior quantidade no extrato seco. A maioria dos estudos demonstrou capacidade destes compostos em inibirem o *stress* oxidativo celular, reduzirem a acumulação de óxido nítrico, superóxido, peróxido de hidrogénio, malondialdeído e *MAPKs* e aumentarem a via de sinalização *Nrf2*, catalase, glutatíon peroxidase e superóxido dismutase. Associadamente, o gengibre mostrou ação anti-inflamatória ao inibir as citocinas pró-inflamatórias *IL-6*, *IL-8*, *IL-1 $\beta$* , *TNF- $\alpha$* , *TNF- $\beta$* , *COX2*, *NF- $\kappa$ B*, *Akt*, *PI3K* e a via *TLR4*. Esta ação demonstrou ser relevante no controlo da sintomatologia da patologia osteoarticular, recuperação da lesão muscular e colite ulcerosa. Relativamente ao controlo da asma, são necessários mais estudos laboratoriais e em humanos que comprovem a sua eficácia.

Os mecanismos de controlo da dor mostraram estar intrinsecamente relacionados com a atividade anti-inflamatória do extrato de gengibre. Foi relatada boa capacidade analgésica na dor osteoarticular e muscular após exercício intenso. Quanto ao controlo da dismenorrea primária, a maioria dos ensaios clínicos apoiam a eficácia da utilização de cápsulas em pó, porém um dos estudos não encontrou relevância estatística com a sua ingestão. A justificação desta diferença pode ser pelo facto da avaliação da dor fornecer dados subjetivos interindividuais. Os resultados de dois estudos igualaram a eficácia clínica do gengibre a dois medicamentos com reconhecida evidência científica no controlo da dismenorrea, nomeadamente o ácido mefenâmico e uma formulação comercial contendo 200 mg de ibuprofeno, 325 mg de paracetamol e 40 mg de cafeína. Já no controlo da migraine, um estudo demonstrou potencial adjuvante do extrato de gengibre no tratamento com cetoprofeno, contudo não foi encontrada significância estatística para o controlo profilático das crises. Estes resultados mostram o promissor efeito adjuvante do gengibre associado a medicação analgésica comumente usada no controlo da dor e a necessidade de mais estudos nesta área.

A utilização maciça de antibióticos a nível mundial tem contribuído para o surgimento de multirresistências bacterianas. Daí ser importante o estudo de novas substâncias e alvos terapêuticos que controlem as infeções sem agravarem este problema. O gengibre comprovou ter efeitos bactericidas e bacteriostáticos contra diversas bactérias *gram* positivas e *gram* negativas, assim como ação antifúngica e antiparasitária numa grande variedade de microrganismos e de biofilmes. Demonstrou-se que o poder destas atividades é inversamente proporcional ao tempo de armazenamento do extrato de gengibre, pelo que é importante ter

este registo no material usado para estudo. Para além disso, é necessário realizar mais estudos em humanos, visto que a maioria da investigação nesta área é realizada *in vitro* ou em modelos de ratinho.

Na última década o gengibre e os seus fitoconstituintes foram alvo de estudo quanto à eficácia na atividade oncoprotetora. Os resultados foram promissores e incentivam a continuação de investigações, particularmente em humanos. Os principais mecanismos antineoplásicos destacados recaem sobre o efeito citotóxico contra células malignas, ação inibitória enzimática, ativação de genes oncoprotetores, regulação do fator angiogénico *VEGF* e ação anti-inflamatória e antioxidante que controla o desenvolvimento do tumor. Para além disso também se verificou que os compostos fenólicos são capazes de bloquearem o ciclo celular, a atividade da telomerase e das metaloproteinases com conseqüente redução da proliferação e invasão celular maligna. Os estudos desta revisão revelaram resultados benéficos contra os cancros da mama, do colo do útero, gástrico, colorretal, hepatocelular, pancreático, pulmonar, prostático e leucemia.

Pessoas com obesidade têm risco acrescido de virem a desenvolver uma variedade de patologias crónicas com morbilidade associada. Para além da prática regular de exercício físico e de uma dieta equilibrada, esta revisão demonstrou que o gengibre pode ser um bom aliado no controlo do peso corporal. Foram reconhecidas propriedades termogénicas ativadas pelo sistema nervoso simpático, o que levou ao aumento do catabolismo dos ácidos gordos acumulados e consumo de ATP. A expressão aumentada dos genes termogénicos *UCP1*, *PGC-1 $\alpha$*  e *PPAR $\gamma$*  também contribuiu para a redução da acumulação de lípidos e da adipogénese. Adicionalmente, numa pequena amostra de doentes identificou-se que a ingestão de uma bebida quente com 2 gramas de gengibre aumentou a saciedade dos participantes, o que demonstra ser um aliado contra a compulsão alimentar em pessoas obesas.

A suplementação com gengibre mostrou ter eficácia mista na redução dos níveis de glicémia em jejum, HbA1c e índice de resistência à insulina na diabetes mellitus tipo 2. Estas variações de resultados podem dever-se ao facto de ainda serem pouco conhecidos os mecanismos implicados na ação hipoglicémica dos compostos do gengibre, o que impede o controlo de vieses no desenho dos estudos. Na diabetes mellitus tipo 1 foi demonstrada a capacidade do 6-shogaol na redução das alterações histológicas nas células beta pancreáticas, assim como o efeito deste composto na diminuição das lesões renais típicas na nefropatia diabética.

As doenças cardiovasculares são uma causa importante de mortalidade e morbilidade mundiais na atualidade. Nesta revisão verificámos que o gengibre, especialmente o seu constituinte 6-gingerol, possui ação cardioprotetora ao reduzir a dislipidemia, hipertensão

arterial, proliferação de células do músculo liso vascular, fibrose miocárdica e deposição de placas ateroscleróticas. É necessária mais investigação no estudo da ação antiagregante plaquetária do gengibre, visto as publicações relevantes serem escassas e ambíguas. Relativamente à ação na redução dos níveis dos marcadores da ficha lipídica, os estudos não foram consensuais. Contudo, a maioria revelou benefício na sua utilização, tendo as diferenças estatísticas sido induzidas, provavelmente, pela variabilidade na dosagem e duração dos vários estudos.

Os estudos incluídos nesta revisão demonstraram forte poder hepatoprotetor do extrato de gengibre com a redução dos níveis enzimáticos (AST, ALT, FA, GGT) e diminuição da fibrose e esteatose hepática não alcoólica. Também foi demonstrada ação antioxidante com contributo na redução da dimensão das lesões hepáticas provocadas pelo consumo excessivo de etanol. Para além disso, o gengibre foi capaz de diminuir significativamente a hepatotoxicidade de fármacos de uso comum nomeadamente piroxicam e altas doses de paracetamol. Seria interessante apostar em mais investigação desta atividade hepatoprotetora noutros fármacos, já que poderia ser um bom aliado na redução da toxicidade dessas substâncias.

As doenças neurodegenerativas criam um forte impacto na autonomia e qualidade de vida das pessoas que as possuem, pelo que o tratamento destas patologias é de enorme importância clínica. Tanto o gengibre como os seus constituintes gingeróis e shogaóis mostraram ter atividade neuroprotetora no controlo do desenvolvimento e atenuação da sintomatologia da doença de Alzheimer, Parkinson, esclerose múltipla e epilepsia. Esta ação deve-se à capacidade que estes compostos têm na redução da neuroinflamação e astrogliose e no aumento da aprendizagem e memória promovidas pela sinaptogénese no hipocampo. Um dos estudos relatou o efeito do 6-gingerol em diminuir a área lesada por um AVC isquémico e melhorar as funções neurológicas a curto prazo após o AVC. É necessária investigação com maior robustez científica nesta área em humanos, uma vez que tanto o gengibre como os seus compostos fenólicos revelaram efeitos bastante promissores contra o avanço de várias doenças neurológicas com as quais a ciência se tem debruçado na procura do melhor tratamento.

Apesar da forte evidência das potencialidades clínicas, são necessários mais estudos *in vitro*, *in vivo* e principalmente em humanos que comprovem as atividades demonstradas nesta revisão. As limitações que os estudos incluídos apresentam são a grande heterogeneidade metodológica, baixo número de participantes, variabilidade entre as doses, duração, formulações e vias de administração. São necessárias investigações futuras que tenham em conta estes vieses e aprofundem o estudo farmacocinético e farmacodinâmico dos constituintes do gengibre no organismo humano.



Concluindo, a evidência científica reunida com esta revisão narrativa é bastante promissora e destaca o rizoma do *Zingiber officinale* como um potencial agente terapêutico.



## V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elpo E, Negrelle R. Zingiber officinale: aspetos botânicos e ecológicos. *Visão Académica*. 2004; 5(1):27-32.
2. e Souza JP, Sarturi L, de Abreu AR, Araújo de Sousa T, Matias Gomes Geron VL. BREVE RELATO SOBRE OS EFEITOS TERAPÊUTICOS DO GENGIBRE (*Zingiber officinale* Roscoe). *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*. 2019;10(1):44-53.
3. Palmeira P, Leal P, Neto J, Simões T, Batista A, Catão M. O uso do gengibre (*Zingiber officinale*) em odontologia: propriedades e aplicações terapêuticas. *BJSCR*. 2019; 27(2):110-5
4. Stanisiere J, Mousset PY, Lafay S. How Safe Is Ginger Rhizome for Decreasing Nausea and Vomiting in Women during Early Pregnancy?. *Foods*. 2018;7(4):50.
5. Medeiros R. Estudo da aplicação na área da saúde do gengibre: sua caracterização química. MSc [dissertação]. Almada (Portugal): Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2017.
6. Bischoff-Kont I, Fürst R. Benefits of Ginger and Its Constituent 6-Shogaol in Inhibiting Inflammatory Processes. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):571.
7. Mahomoodally MF, Aumeeruddy MZ, Rengasamy KRR, et al. Ginger and its active compounds in cancer therapy: From folk uses to nano-therapeutic applications. *Semin Cancer Biol*. 2021;69:140-9.
8. Kiyama R. Nutritional implications of ginger: chemistry, biological activities and signaling pathways. *J Nutr Biochem*. 2020;86:108486.
9. Prasad S, Tyagi AK. Ginger and its constituents: role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;142979.
10. Conceição S. Efeitos do gengibre, do alho e do funcho na saúde. MSc [dissertação]. Porto (Portugal): Universidade Fernando Pessoa; 2013.
11. Conceição KP. Efeito anti-inflamatório do gengibre. MSc [dissertação]. Almada (Portugal): Instituto Universitário Egas Moniz; 2019.
12. Zadorozhna M, Mangieri D. Mechanisms of Chemopreventive and Therapeutic Proprieties of Ginger Extracts in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6599.
13. EMA/HMPC/749154/2010, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizome. *Comm Herb Med Prod*. 2010. (Site:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf). Acedido em 17/10/2021).

14. ISO 1003:2008. Spices — Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) — Specification. International Organization for Standard. 2008. (Site: <https://www.iso.org/standard/36677.html>. Acedido em 17/10/2021).
15. ISO 16928:2014. Essential oil of ginger [*Zingiber officinale* Roscoe]. International Organization for Standard. 2014. (Site: <https://www.iso.org/standard/57978.html>. Acedido em 17/10/2021).
16. Bode A, Dong Z. The Amazing and Mighty Ginger. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects [ebook]. 2<sup>nd</sup> ed. CRC Press/Taylor & Francis; 2011. (Site: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92775/>. Acedido em 17/10/2021)
17. Li LL, Cui Y, Guo XH, et al. Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Gingerols and Shogaols from Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) in Rats by UPLC-Q-Exactive<sup>-</sup>HRMS. *Molecules*. 2019;24(3):512.
18. Mukkavilli R, Yang C, Tanwar RS, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations in the development of ginger extract as an anticancer agent. *Sci Rep*. 2018;8(1):3056.
19. Ahmad B, Rehman MU, Amin I, et al. A Review on Pharmacological Properties of Zingerone (4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone). *ScientificWorldJournal*. 2015;816364.
20. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, et al. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*. 2019;8(6):185.
21. Huang Y, Patil MJ, Yu M, et al. Effects of ginger constituent 6-shogaol on gastroesophageal vagal afferent C-fibers. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(6):e13585.
22. Nunes CP, Rodrigues CC, Cardoso CAF, et al. Clinical Evaluation of the Use of Ginger Extract in the Preventive Management of Motion Sickness. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020;92:100591.
23. Chang WP, Peng YX. Does the Oral Administration of Ginger Reduce Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting?: A Meta-analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Cancer Nurs*. 2019;42(6):E14-E23.
24. 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*. 2019;119(12):2055-68.

25. Anh NH, Kim SJ, Long NP, et al. Ginger on Human Health: A Comprehensive Systematic Review of 109 Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;12(1):157.
26. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med*. 2014;27(1):115-22.
27. Sharifzadeh F, Kashanian M, Koohpayehzadeh J, Rezaian F, Sheikhsari N, Eshraghi N. A comparison between the effects of ginger, pyridoxine (vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(19):2509-14.
28. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer*. 2012;20(7):1479-89.
29. Sanaati F, Najafi S, Kashaninia Z, Sadeghi M. Effect of Ginger and Chamomile on Nausea and Vomiting Caused by Chemotherapy in Iranian Women with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):4125-9.
30. Uthapaisanwong A, Oranratanaphan S, Musigavong N. Effects of ginger adjunct to the standard prophylaxis on reducing carboplatin and paclitaxel-induced nausea vomiting: a randomized controlled study. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3831-8.
31. Naemi AR, Kashanitabar V, Kamali A, Shiva A. Comparison of the Effects of Haloperidol, Metoclopramide, Dexmedetomidine and Ginger on Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy. *J Med Life*. 2020;13(2):206-10.
32. Nocerino R, Cecere G, Micillo M, et al. Efficacy of ginger as antiemetic in children with acute gastroenteritis: a randomised controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(1):24-31.
33. Evans A, Malvar J, Garretson C, Pedroja Kolovos E, Baron Nelson M. The Use of Aromatherapy to Reduce Chemotherapy-Induced Nausea in Children With Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2018;35(6):392-8.
34. Fearrington MA, Qualls BW, Carey MG. Essential Oils to Reduce Postoperative Nausea and Vomiting. *J Perianesth Nurs*. 2019;34(5):1047-53.
35. Siddaraju MN, Dharmesh SM. Inhibition of gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase and *Helicobacter pylori* growth by phenolic antioxidants of *Zingiber officinale*. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(3):324-32.
36. Rahmani AH, Shabrmi FM, Aly SM. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2014;6(2):125-36.

37. 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.
38. Fifi AC, Axelrod CH, Chakraborty P, Saps M. Herbs and Spices in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders: A Review of Clinical Trials. *Nutrients.* 2018;10(11):1715.
39. Ebrahimzadeh Attari V, Somi MH, Asghari Jafarabadi M, Ostadrahimi A, Moaddab SY, Lotfi N. The Gastro-protective Effect of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in *Helicobacter pylori* Positive Functional Dyspepsia. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(2):321-4.
40. Bhargava R, Chasen M, Elten M, MacDonald N. The effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2020;28(7):3279-86.
41. Shin JK, Park JH, Kim KS, Kang TH, Kim HS. Antiulcer Activity of Steamed Ginger Extract against Ethanol/HCl-Induced Gastric Mucosal Injury in Rats. *Molecules.* 2020;25(20):4663.
42. Danwilai K, Konmun J, Sripanidkulchai B, Subongkot S. Antioxidant activity of ginger extract as a daily supplement in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *Cancer Manag Res.* 2017;9:11-8.
43. Chen F, Tang Y, Sun Y, Veeraraghavan VP, Mohan SK, Cui C. 6-shogaol, a active constituents of ginger prevents UVB radiation mediated inflammation and oxidative stress through modulating Nrf2 signaling in human epidermal keratinocytes (HaCaT cells). *J Photochem Photobiol B.* 2019;197:111518.
44. Yang L, Yang F, Teng L, Katayama I. 6-Shogaol Protects Human Melanocytes against Oxidative Stress through Activation of the Nrf2-Antioxidant Response Element Signaling Pathway. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3537.
45. Al-Nahain A, Jahan R, Rahmatullah M. *Zingiber officinale*: A Potential Plant against Rheumatoid Arthritis. *Arthritis.* 2014;159089.
46. Sang S, Hong J, Wu H, et al. Increased growth inhibitory effects on human cancer cells and anti-inflammatory potency of shogaols from *Zingiber officinale* relative to gingerols. *J Agric Food Chem.* 2009;57(22):10645-50.
47. Shim S, Kim S, Choi DS, Kwon YB, Kwon J. Anti-inflammatory effects of [6]-shogaol: potential roles of HDAC inhibition and HSP70 induction. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(11):2734-40.
48. Dongare S, Gupta SK, Mathur R, et al. *Zingiber officinale* attenuates retinal microvascular changes in diabetic rats via anti-inflammatory and antiangiogenic mechanisms. *Mol Vis.* 2016;22:599-609.

49. Song S, Dang M, Kumar M. Anti-inflammatory and renal protective effect of gingerol in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats via inflammatory mechanism. *Inflammopharmacology*. 2019;27(6):1243-54.
50. Xu Y, Bai L, Chen X, et al. 6-Shogaol ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory, hyperlipidemic, anti-oxidative activity in db/db mice. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:633-41.
51. Mozaffari-Khosravi H, Naderi Z, Dehghan A, Nadjarzadeh A, Fallah Huseini H. Effect of Ginger Supplementation on Proinflammatory Cytokines in Older Patients with Osteoarthritis: Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2016;35(3):209-18.
52. Aryaeian N, Shahram F, Mahmoudi M, et al. The effect of ginger supplementation on some immunity and inflammation intermediate genes expression in patients with active Rheumatoid Arthritis. *Gene*. 2019;698:179-85.
53. Harty PS, Cottet ML, Malloy JK, Kerksick CM. Nutritional and Supplementation Strategies to Prevent and Attenuate Exercise-Induced Muscle Damage: a Brief Review. *Sports Med Open*. 2019;5(1):1.
54. Wilson PB. Ginger (*Zingiber officinale*) as an Analgesic and Ergogenic Aid in Sport: A Systemic Review. *J Strength Cond Res*. 2015;29(10):2980-95.
55. Zehsaz F, Farhangi N, Mirheidari L. The effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on plasma pro-inflammatory cytokine levels in well-trained male endurance runners. *Cent Eur J Immunol*. 2014;39(2):174-80.
56. Zhang M, Viennois E, Prasad M, et al. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. *Biomaterials*. 2016;101:321-40.
57. Zhang M, Xu C, Liu D, Han MK, Wang L, Merlin D. Oral Delivery of Nanoparticles Loaded With Ginger Active Compound, 6-Shogaol, Attenuates Ulcerative Colitis and Promotes Wound Healing in a Murine Model of Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(2):217-29.
58. Sheng Y, Wu T, Dai Y, et al. 6-gingerol alleviates inflammatory injury in DSS-induced ulcerative colitis mice by regulating NF- $\kappa$ B signaling. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):1944-52.
59. Guo S, Geng W, Chen S, et al. Ginger Alleviates DSS-Induced Ulcerative Colitis Severity by Improving the Diversity and Function of Gut Microbiota. *Front Pharmacol*. 2021;12:632569.

60. Sheng Y, Wu T, Dai Y, Ji K, Zhong Y, Xue Y. The effect of 6-gingerol on inflammatory response and Th17/Treg balance in DSS-induced ulcerative colitis mice. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):442.
61. Mohd Yusof YA. Gingerol and Its Role in Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2016;929:177-207.
62. Townsend EA, Siviski ME, Zhang Y, Xu C, Hoonjan B, Emala CW. Effects of ginger and its constituents on airway smooth muscle relaxation and calcium regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;48(2):157-63.
63. Terry R, Posadzki P, Watson LK, Ernst E. The use of ginger (*Zingiber officinale*) for the treatment of pain: a systematic review of clinical trials. *Pain Med.* 2011;12(12):1808-18.
64. Daily JW, Zhang X, Kim DS, Park S. Efficacy of Ginger for Alleviating the Symptoms of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med.* 2015;16(12):2243-55.
65. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3(3):CD002124.
66. Shirvani MA, Motahari-Tabari N, Alipour A. The effect of mefenamic acid and ginger on pain relief in primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(6):1277-81.
67. Adib Rad H, Basirat Z, Bakouei F, et al. Effect of Ginger and Novafen on menstrual pain: A cross-over trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):806-9.
68. Martins LB, Rodrigues AMDS, Rodrigues DF, Dos Santos LC, Teixeira AL, Ferreira AVM. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) addition in migraine acute treatment. *Cephalalgia.* 2019;39(1):68-76.
69. Martins LB, Rodrigues AMDS, Monteze NM, et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2020;40(1):88-95.
70. Nikolic M, Durdevic J, Stefanovic O, Comic L. Antibacterial and anti-biofilm activity of ginger (*Zingiber officinale* (Roscoe)) ethanolic extract. *Kragujevac J. Sci.* 2014 (36):129-36.
71. Karuppiyah P, Rajaram S. Antibacterial effect of *Allium sativum* cloves and *Zingiber officinale* rhizomes against multiple-drug resistant clinical pathogens. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(8):597-601.
72. Kim HS, Park HD. Ginger extract inhibits biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* PA14. *PLoS One.* 2013;8(9):e76106.



73. Kim HS, Lee SH, Byun Y, Park HD. 6-Gingerol reduces *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and virulence via quorum sensing inhibition. *Sci Rep*. 2015;5:8656.
74. Bauer Faria TR, Furletti-Goes VF, Franzini CM, et al. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of *Zingiber officinale* mouthwash on patients with fixed orthodontic appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2021;159(1):21-9.
75. Maekawa LE, Rossoni RD, Barbosa JO, Jorge AO, Junqueira JC, Valera MC. Different extracts of *Zingiber officinale* decrease *Enterococcus faecalis* infection in *Galleria mellonella*. *Braz Dent J*. 2015;26(2):105-9.
76. Lagha R, Ben Abdallah F, Al-Sarhan BO, Al-Sodany Y. Antibacterial and Biofilm Inhibitory Activity of Medicinal Plant Essential Oils Against *Escherichia coli* Isolated from UTI Patients. *Molecules*. 2019;24(6):1161.
77. Lei H, Wei Q, Wang Q, et al. Characterization of ginger essential oil/palygorskite composite (GEO-PGS) and its anti-bacteria activity. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;73:381-7.
78. Rampogu S, Baek A, Gajula RG, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) phytochemicals- gingerenone-A and shogaol inhibit SaHPPK: molecular docking, molecular dynamics simulations and in vitro approaches. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):16.
79. Shmueli H, Domniz N, Yahav J. Non-pharmacological treatment of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(2):171-8.
80. Bhaskar A, Kumari A, Singh M, et al. [6]-Gingerol exhibits potent anti-mycobacterial and immunomodulatory activity against tuberculosis. *Int Immunopharmacol*. 2020;87:106809.
81. Lee JH, Kim YG, Choi P, Ham J, Park JG, Lee J. Antibiofilm and Antivirulence Activities of 6-Gingerol and 6-Shogaol Against *Candida albicans* Due to Hyphal Inhibition. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:299.
82. Kim HR, Eom YB. Antifungal and anti-biofilm effects of 6-shogaol against *Candida auris*. *J Appl Microbiol*. 2021;130(4):1142-53.
83. Dyab AK, Yones DA, Ibraheim ZZ, Hassan TM. Anti-giardial therapeutic potential of dichloromethane extracts of *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* in vitro and in vivo. *Parasitol Res*. 2016;115(7):2637-45.
84. Singh VK, Doharey PK, Kumar V, et al. Synthesis, molecular docking and *Brugia malayi* thymidylate kinase (BmTMK) enzyme inhibition study of novel derivatives of [6]-shogaol. *Eur J Med Chem*. 2015;93:74-82.
85. Mostafa OM, Eid RA, Adly MA. Antischistosomal activity of ginger (*Zingiber officinale*) against *Schistosoma mansoni* harbored in C57 mice. *Parasitol Res*. 2011;109(2):395-403.

86. Abd El Wahab WM, El-Badry AA, Mahmoud SS, El-Badry YA, El-Badry MA, Hamdy DA. Ginger (*Zingiber Officinale*)-derived nanoparticles in *Schistosoma mansoni* infected mice: Hepatoprotective and enhancer of etiological treatment. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(5):e0009423.
87. Moazeni M, Khademolhoseini AA. Ovicidal effect of the methanolic extract of ginger (*Zingiber officinale*) on *Fasciola hepatica* eggs: an in vitro study. *J Parasit Dis*. 2016;40(3):662-6.
88. Lepczyńska M, Białkowska J, Dzika E, Piskorz-Ogórek K, Korycińska J. Blastocystis: how do specific diets and human gut microbiota affect its development and pathogenicity?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(9):1531-40.
89. Chen CY, Kao CL, Liu CM. The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2729.
90. Choudhury D, Das A, Bhattacharya A, Chakrabarti G. Aqueous extract of ginger shows antiproliferative activity through disruption of microtubule network of cancer cells. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(10):2872-80.
91. Nedungadi D, Binoy A, Vinod V, et al. Ginger extract activates caspase independent paraptosis in cancer cells via ER stress, mitochondrial dysfunction, AIF translocation and DNA damage. *Nutr Cancer*. 2021;73(1):147-59.
92. Luo Y, Chen X, Luo L, et al. [6]-Gingerol enhances the radiosensitivity of gastric cancer via G2/M phase arrest and apoptosis induction. *Oncol Rep*. 2018;39(5):2252-60.
93. Mansingh DP, O J S, Sali VK, Vasanthi HR. [6]-Gingerol-induced cell cycle arrest, reactive oxygen species generation, and disruption of mitochondrial membrane potential are associated with apoptosis in human gastric cancer (AGS) cells. *J Biochem Mol Toxicol*. 2018;32(10):e22206.
94. Li TY, Chiang BH. 6-shogaol induces autophagic cell death then triggered apoptosis in colorectal adenocarcinoma HT-29 cells. *Biomed Pharmacother*. 2017;93:208-17.
95. Farombi EO, Ajayi BO, Adedara IA. 6-Gingerol delays tumorigenesis in benzo[a]pyrene and dextran sulphate sodium-induced colorectal cancer in mice. *Food Chem Toxicol*. 2020;142:111483.
96. Jiang Y, Turgeon DK, Wright BD, et al. Effect of ginger root on cyclooxygenase-1 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression in colonic mucosa of humans at normal and increased risk for colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(5):455-60.

97. Habib SH, Makpol S, Abdul Hamid NA, Das S, Ngah WZ, Yusof YA. Ginger extract (*Zingiber officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(6):807-13.
98. Weng CJ, Wu CF, Huang HW, Ho CT, Yen GC. Anti-invasion effects of 6-shogaol and 6-gingerol, two active components in ginger, on human hepatocarcinoma cells. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(11):1618-27.
99. Weng CJ, Chou CP, Ho CT, Yen GC. Molecular mechanism inhibiting human hepatocarcinoma cell invasion by 6-shogaol and 6-gingerol. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(8):1304-14.
100. Elkady AI, Abu-Zinadah OA, Hussein RAEH. Crude Flavonoid Extract of Medicinal Herb *Zingibar officinale* Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Oncol Res*. 2017;25(6):897-912.
101. Nazim UM, Park SY. Attenuation of autophagy flux by 6-shogaol sensitizes human liver cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via p53 and ROS. *Int J Mol Med*. 2019;43(2):701-8.
102. Zhou Y, Li Y, Zhou T, Zheng J, Li S, Li HB. Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Liver Cancer. *Nutrients*. 2016;8(3):156.
103. Hamza AA, Heeba GH, Hamza S, Abdalla A, Amin A. Standardized extract of ginger ameliorates liver cancer by reducing proliferation and inducing apoptosis through inhibition oxidative stress/ inflammation pathway. *Biomed Pharmacother*. 2021;134:111102.
104. 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):e0126605.
105. Tsai Y, Xia C, Sun Z. The Inhibitory Effect of 6-Gingerol on Ubiquitin-Specific Peptidase 14 Enhances Autophagy-Dependent Ferroptosis and Anti-Tumor in vivo and in vitro. *Front Pharmacol*. 2020;11:598555.
106. Kaewtunjai N, Wongpoomchai R, Imsumran A, et al. Ginger Extract Promotes Telomere Shortening and Cellular Senescence in A549 Lung Cancer Cells. *ACS Omega*. 2018;3(12):18572-81.
107. Bawadood AS, Al-Abbasi FA, Anwar F, El-Halawany AM, Al-Abd AM. 6-Shogaol suppresses the growth of breast cancer cells by inducing apoptosis and suppressing autophagy via targeting notch signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2020;128:110302.

108. Sp N, Kang DY, Lee JM, Bae SW, Jang KJ. Potential Antitumor Effects of 6-Gingerol in p53-Dependent Mitochondrial Apoptosis and Inhibition of Tumor Sphere Formation in Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4660.
109. Rastogi N, Duggal S, Singh SK, et al. Proteasome inhibition mediates p53 reactivation and anti-cancer activity of 6-gingerol in cervical cancer cells. *Oncotarget.* 2015;6(41):43310-25.
110. Zivarpour P, Nikkhah E, Maleki Dana P, Asemi Z, Hallajzadeh J. Molecular and biological functions of gingerol as a natural effective therapeutic drug for cervical cancer. *J Ovarian Res.* 2021;14(1):43.
111. Zhang F, Zhang JG, Qu J, Zhang Q, Prasad C, Wei ZJ. Assessment of anti-cancerous potential of 6-gingerol (Tongling White Ginger) and its synergy with drugs on human cervical adenocarcinoma cells. *Food Chem Toxicol.* 2017;109(Pt 2):910-22.
112. Santos PA, Avanço GB, Nerilo SB, et al. Assessment of Cytotoxic Activity of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), Turmeric (*Curcuma longa* L.), and Ginger (*Zingiber officinale* R.) Essential Oils in Cervical Cancer Cells (HeLa). *ScientificWorldJournal.* 2016;2016:9273078.
113. Zheng J, Zhou Y, Li Y, Xu DP, Li S, Li HB. Spices for Prevention and Treatment of Cancers. *Nutrients.* 2016;8(8):495.
114. Saha A, Blando J, Silver E, Beltran L, Sessler J, DiGiovanni J. 6-Shogaol from dried ginger inhibits growth of prostate cancer cells both in vitro and in vivo through inhibition of STAT3 and NF- $\kappa$ B signaling. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014;7(6):627-38.
115. Liu CM, Kao CL, Tseng YT, Lo YC, Chen CY. Ginger Phytochemicals Inhibit Cell Growth and Modulate Drug Resistance Factors in Docetaxel Resistant Prostate Cancer Cell. *Molecules.* 2017;22(9):1477.
116. Chatupheeraphat C, Nantasenamat C, Deesrisak K, Roytrakul S, Anurathapan U, Tanyong D. Bioinformatics and experimental studies of anti-leukemic activity from 6-gingerol demonstrate its role in p53 mediated apoptosis pathway. *EXCLI J.* 2020;19:582-95.
117. Najafi Dorcheh S, Rahgozar S, Talei D. 6-Shogaol induces apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia cells by targeting p53 signalling pathway and generation of reactive oxygen species. *J Cell Mol Med.* 2021;10.1111/jcmm.16528.
118. 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;692:217-22.

119. Rahimi Babasheikhali S, Rahgozar S, Mohammadi M. Ginger extract has anti-leukemia and anti-drug resistant effects on malignant cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(8):1987-98.
120. 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*. 2015;26(10):1058-67.
121. Wang J, Ke W, Bao R, Hu X, Chen F. Beneficial effects of ginger *Zingiber officinale* Roscoe on obesity and metabolic syndrome: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1398(1):83-98.
122. Li C, Zhou L. Inhibitory effect 6-gingerol on adipogenesis through activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Toxicol In Vitro*. 2015;30(1 Pt B):394-401.
123. Kim B, Kim HJ, Cha YS. The protective effects of steamed ginger on adipogenesis in 3T3-L1 cells and adiposity in diet-induced obese mice. *Nutr Res Pract*. 2021;15(3):279-93.
124. Maharlouei N, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. The effects of ginger intake on weight loss and metabolic profiles among overweight and obese subjects: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(11):1753-66.
125. Ebrahimzadeh Attari V, Ostadrahimi A, Asghari Jafarabadi M, Mehralizadeh S, Mahluji S. Changes of serum adipocytokines and body weight following *Zingiber officinale* supplementation in obese women: a RCT. *Eur J Nutr*. 2016;55(6):2129-36.
126. Mansour MS, Ni YM, Roberts AL, Kelleman M, Roychoudhury A, St-Onge MP. Ginger consumption enhances the thermic effect of food and promotes feelings of satiety without affecting metabolic and hormonal parameters in overweight men: a pilot study. *Metabolism*. 2012;61(10):1347-52.
127. Wei CK, Tsai YH, Korinek M, et al. 6-Paradol and 6-Shogaol, the Pungent Compounds of Ginger, Promote Glucose Utilization in Adipocytes and Myotubes, and 6-Paradol Reduces Blood Glucose in High-Fat Diet-Fed Mice. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):168.
128. de Las Heras N, Valero-Muñoz M, Martín-Fernández B, et al. Molecular factors involved in the hypolipidemic- and insulin-sensitizing effects of a ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extract in rats fed a high-fat diet. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(2):209-15.
129. Lee JO, Kim N, Lee HJ, et al. [6]-Gingerol Affects Glucose Metabolism by Dual Regulation via the AMPK $\alpha$ 2-Mediated AS160-Rab5 Pathway and AMPK-Mediated Insulin Sensitizing Effects. *J Cell Biochem*. 2015;116(7):1401-10.

130. Huang FY, Deng T, Meng LX, Ma XL. Dietary ginger as a traditional therapy for blood sugar control in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(13):e15054.
131. Arablou T, Aryaeian N, Valizadeh M, Sharifi F, Hosseini A, Djalali M. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(4):515-20.
132. Carvalho GCN, Lira-Neto JCG, Araújo MFM, Freitas RWJF, Zanetti ML, Damasceno MMC. Effectiveness of ginger in reducing metabolic levels in people with diabetes: a randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2020;28:e3369.
133. Rahimlou M, Yari Z, Rayyani E, et al. Effects of ginger supplementation on anthropometric, glycemic and metabolic parameters in subjects with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(1):119-25.
134. Li Y, Tran VH, Kota BP, Nammi S, Duke CC, Roufogalis BD. Preventative effect of *Zingiber officinale* on insulin resistance in a high-fat high-carbohydrate diet-fed rat model and its mechanism of action. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(2):209-15.
135. Yi JK, Ryoo ZY, Ha JJ, Oh DY, Kim MO, Kim SH. Beneficial effects of 6-shogaol on hyperglycemia, islet morphology and apoptosis in some tissues of streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:15.
136. Liu R, Heiss EH, Sider N, et al. Identification and characterization of [6]-shogaol from ginger as inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(5):843-52.
137. Ren Q, Zhao S, Ren C. 6-Gingerol protects cardiocytes H9c2 against hypoxia-induced injury by suppressing BNIP3 expression. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):2016-23.
138. Han X, Liu P, Liu M, et al. [6]-Gingerol Ameliorates ISO-Induced Myocardial Fibrosis by Reducing Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis through Inhibition of TLR4/MAPKs/NF- $\kappa$ B Pathway. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(13):e2000003.
139. Abdi T, Mahmoudabady M, Marzouni HZ, Niazmand S, Khazaei M. Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe) Extract Protects the Heart Against Inflammation and Fibrosis in Diabetic Rats. *Can J Diabetes*. 2021;45(3):220-7.
140. Marx W, McKavanagh D, McCarthy AL, et al. The Effect of Ginger (*Zingiber officinale*) on Platelet Aggregation: A Systematic Literature Review [published correction appears in *PLoS One*. 2015;10(11):e0143675]. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141119.

141. Qudoos A, Niaz K, Hakro S, Murad S. Single blind placebo-controlled study on comparison of effects of *Zingiber officinale* before and after treatment in hyperlipidemia. *Journal of drug delivery and therapeutics*. 2016; 6(3):90-2.
142. Khosravani M, Azarbayjani MA, Abolmaesoomi M, et al. Ginger extract and aerobic training reduces lipid profile in high-fat fed diet rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(8):1617-22.
143. Wang Y, Yu H, Zhang X, et al. Evaluation of daily ginger consumption for the prevention of chronic diseases in adults: A cross-sectional study. *Nutrition*. 2017;36:79-84.
144. Ahad A, Raish M, Bin Jordan YA, Alam MA, Al-Mohizea AM, Al-Jenoobi FI. Effect of *Hibiscus sabdariffa* and *Zingiber officinale* on the antihypertensive activity and pharmacokinetic of losartan in hypertensive rats. *Xenobiotica*. 2020;50(7):847-57.
145. Alsahli MA, Almatroodi SA, Almatroudi A, et al. 6-Gingerol, a Major Ingredient of Ginger Attenuates Diethylnitrosamine-Induced Liver Injury in Rats through the Modulation of Oxidative Stress and Anti-Inflammatory Activity. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:6661937.
146. Hasan IH, El-Desouky MA, Hozayen WG, Abd el Aziz GM. Protective Effect of *Zingiber Officinale* against CCl<sub>4</sub>-Induced Liver Fibrosis Is Mediated through Downregulating the TGF- $\beta$ 1/Smad3 and NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B Pathways. *Pharmacology*. 2016;97(1-2):1-9.
147. Fahmi A, Hassanen N, Abdur-Rahman M, Shams-Eldin E. Phytochemicals, antioxidant activity and hepatoprotective effect of ginger (*Zingiber officinale*) on diethylnitrosamine toxicity in rats. *Biomarkers*. 2019;24(5):436-47.
148. Zhuang X, Deng ZB, Mu J, et al. Ginger-derived nanoparticles protect against alcohol-induced liver damage. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:28713.
149. Kandeil MA, Hashem RM, Mahmoud MO, Hetta MH, Tohamy MA. *Zingiber officinale* extract and omega-3 fatty acids ameliorate endoplasmic reticulum stress in a nonalcoholic fatty liver rat model. *J Food Biochem*. 2019;43(12):e13076.
150. Abdulaziz Bardi D, Halabi MF, Abdullah NA, Rouhollahi E, Hajrezaie M, Abdulla MA. In vivo evaluation of ethanolic extract of *Zingiber officinale* rhizomes for its protective effect against liver cirrhosis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:918460.
151. Badawi MS. Histological study of the protective role of ginger on piroxicam-induced liver toxicity in mice. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(1):11-8.
152. Ajith TA, Hema U, Aswathy MS. *Zingiber officinale* Roscoe prevents acetaminophen-induced acute hepatotoxicity by enhancing hepatic antioxidant status. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(11):2267-72.

153. Choi JG, Kim SY, Jeong M, Oh MS. Pharmacotherapeutic potential of ginger and its compounds in age-related neurological disorders. *Pharmacol Ther.* 2018;182:56-69.
154. Ha SK, Moon E, Ju MS, et al. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: a new approach to neuroprotection. *Neuropharmacology.* 2012;63(2):211-23.
155. Zhang F, Zhang JG, Yang W, Xu P, Xiao YL, Zhang HT. 6-Gingerol attenuates LPS-induced neuroinflammation and cognitive impairment partially via suppressing astrocyte overactivation. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:1523-9.
156. Lim S, Moon M, Oh H, Kim HG, Kim SY, Oh MS. Ginger improves cognitive function via NGF-induced ERK/CREB activation in the hippocampus of the mouse. *J Nutr Biochem.* 2014;25(10):1058-65.
157. Liu Y, Deng S, Zhang Z, et al. 6-Gingerol attenuates microglia-mediated neuroinflammation and ischemic brain injuries through Akt-mTOR-STAT3 signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:173294.
158. Zeng GF, Zhang ZY, Lu L, Xiao DQ, Zong SH, He JM. Protective effects of ginger root extract on Alzheimer disease-induced behavioral dysfunction in rats. *Rejuvenation Res.* 2013;16(2):124-33.
159. Lee C, Park GH, Kim CY, Jang JH. [6]-Gingerol attenuates  $\beta$ -amyloid-induced oxidative cell death via fortifying cellular antioxidant defense system. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(6):1261-9.
160. Zeng GF, Zong SH, Zhang ZY, et al. The Role of 6-Gingerol on Inhibiting Amyloid  $\beta$  Protein-Induced Apoptosis in PC12 Cells. *Rejuvenation Res.* 2015;18(5):413-21.
161. Na JY, Song K, Lee JW, Kim S, Kwon J. 6-Shogaol has anti-amyloidogenic activity and ameliorates Alzheimer's disease via CysLT1R-mediated inhibition of cathepsin B. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;477(1):96-102.
162. Park G, Kim HG, Ju MS, et al. 6-Shogaol, an active compound of ginger, protects dopaminergic neurons in Parkinson's disease models via anti-neuroinflammation. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(9):1131-9.
163. Jafarzadeh A, Mohammadi-Kordkhayli M, Ahangar-Parvin R, et al. Ginger extracts influence the expression of IL-27 and IL-33 in the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis and ameliorates the clinical symptoms of disease. *J Neuroimmunol.* 2014;276(1-2):80-8.
164. Sapkota A, Park SJ, Choi JW. Neuroprotective Effects of 6-Shogaol and Its Metabolite, 6-Paradol, in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Biomol Ther (Seoul).* 2019;27(2):152-9.



165. Hosseini A, Mirazi N. Acute administration of ginger (*Zingiber officinale* rhizomes) extract on timed intravenous pentylenetetrazol infusion seizure model in mice. *Epilepsy Res.* 2014;108(3):411-9.