



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DO GENGIBRE**

Trabalho submetido por  
**Kelly Patrícia Patinho Conceição**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**abril de 2019**



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DO GENGIBRE**

Trabalho submetido por  
**Kelly Patrícia Patinho Conceição**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
Prof. Doutora Paula Pereira

**abril de 2019**



## Dedicatória

Ricardo, meu filho, amor da minha vida, foste e serás sempre o meu incentivo. Por ti tudo farei e sempre me irei dedicar porque sem ti a minha vida não faz sentido.



## **Agradecimentos**

Queria agradecer aos meus pais que me ajudaram ao longo deste percurso e que sempre acreditaram em mim. Muito obrigada!

À minha amiga e colega, Sofia Antunes, que sempre me apoiou em tudo. Não me irei esquecer que sempre estiveste disponível para me ajudares nos momentos que mais precisei.

À minha orientadora Professora Doutora Paula Pereira que deste o início me deu todo o apoio e confiança e que nunca desacreditou em mim. Muito obrigada!!

Agradeço a todo o Instituto o conhecimento, aprendizagem e preparação ao longo destes anos para um futuro melhor.



## **Resumo**

A utilização de plantas para fins medicinais, faz parte da evolução humana, como os primeiros recursos terapêuticos desde os primórdios da civilização para a prevenção, tratamento ou na cura de doenças. As plantas são elementos que constituem parte da biodiversidade e torna-se importante conhecer a história do seu uso fitoterápico porque pouco se sabe sobre a sua confiabilidade e segurança, havendo uma necessidade de envolver o conhecimento popular e científico para a aplicação destas plantas.

Originário do sudeste da Ásia, o gengibre tem componentes biologicamente ativos que consistem em gingeróis, zingeronas, shogaóis, paradóis e zerumbona que são utilizados para diversos fins medicinais. O gengibre (*Zingiber officinale*) é uma planta herbácea, da família das Zingiberaceae, sendo considerada uma das especiarias mais importantes e valorizadas, possui uma capacidade anti-inflamatória, antioxidante, anticancerígena e cardioprotetora.

Este trabalho descreve vários estudos relacionados com as principais atividades do extrato do gengibre e dos seus compostos no sistema imunológico, no qual existe um grande interesse na utilização deste tipo de compostos, principalmente do ponto de vista terapêutico.

**Palavras-chave:** Gengibre, componentes, inflamação, doenças



## **Abstract**

The use of plants for medicinal purposes, are part of human evolution, as the first therapeutic resources from the earliest civilization for the prevention, treatment or cure of diseases. Plants are elements that are part of the biodiversity and it is important to know the history of their phytotherapeutic use because little is known about their reliability and safety, and there is a need to involve popular and scientific knowledge for the application of these plants.

Originating in Southeast Asia, ginger has biologically active components that consist of gingerols, zingerones, shogaols, paradóis and zerumbona that are used for various medicinal purposes. Ginger (*Zingiber officinale*) is an herbaceous plant of the Zingiberacea family, considered one of the most important and valued spices. It has an anti-inflammatory, antioxidant, anticancer and cardioprotective capacity.

This work describes several studies related to the main activities of the extract of ginger and its compounds in the immune system, in which there is a great interest in the use of this type of compounds, mainly from a therapeutic point of view.

**Key words:** Ginger, components, inflammation, disease



## **Índice Geral**

Índice de Figuras.....	7
Índice de Tabelas .....	9
Índice de Gráficos .....	11
Lista de Abreviaturas .....	13
<b>I. Introdução.....</b>	<b>17</b>
<b>II. Metodologia.....</b>	<b>19</b>
<b>III. Desenvolvimento.....</b>	<b>21</b>
1. Gengibre.....	21
1.1 Caraterização botânica do gengibre .....	21
1.2 Composição nutricional do gengibre .....	22
1.3 Composição química do gengibre.....	24
2. Atividade anti-inflamatória do gengibre.....	30
3. Atividade a nível do stress oxidativo.....	34
4. Atividades farmacológicas do gengibre.....	37
4.1 Carcinogénese.....	37
4.1.1. Cancro do Pulmão .....	42
4.1.2. Cancro da Próstata.....	43
4.1.3. Cancro do Ovário.....	43
4.2. Doenças Cardiovasculares.....	43
4.3. Obesidade e Diabetes .....	45
4.4. Artrite Reumatóide.....	46
4.5. Doença Inflamatória Intestinal.....	48
4.6. Asma.....	49
5. Farmacocinética do gengibre e dos seus principais componentes .....	51
<b>III. Conclusão.....</b>	<b>53</b>
<b>IV. Bibliografia .....</b>	<b>55</b>



## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Ilustração botânica da planta e das flores de <i>Zingiber officinale Roscae</i> (Ravindran & Nirmal Babu, 2004) .....	22
<b>Figura 2.</b> Gengibre (“Fatias de Gengibre,” 2017) .....	22
<b>Figura 3.</b> Estrutura química do 6-gingerol (Jude et al., 2017).....	25
<b>Figura 4.</b> Estrutura química do 6-Shogaol (Jude et al., 2017).....	25
<b>Figura 5.</b> Estrutura química do Zingerona (Jude et al., 2017).....	26
<b>Figura 6.</b> Mecanismos de reação das conversões de gingerol a shogaol e zingerona (Morgan, 2016).....	26
<b>Figura 7.</b> Via inflamatória do sistema imune inato: enzima fosfolipase A2 (PLA2), LOX e COX-1 / COX-2 (Higa, 2017) .....	30
<b>Figura 8.</b> Algumas estratégias de defesa usadas pelas plantas contra agentes agressores (Rashid War et al.,2018) .....	31
<b>Figura 9.</b> Reações químicas de formação de radicais livres (Bhattacharya, 2014) .....	35
<b>Figura 10.</b> Inflamação, NO, óxido nítrico sintases (NOS2) e desenvolvimento tumoral .....	40
<b>Figura 11.</b> Inibição da inflamação e proliferação celular. (Annamalai & Suresh, 2018) .....	41
<b>Figura 12.</b> Diminuição dos telômeros e do processo natural de envelhecimento ao nível das células A549 do cancro do pulmão (Kaewtunjai et al., 2018) .....	42
<b>Figura 13.</b> Artrite reumatoide (Carneiro, 2018) .....	46
<b>Figura 14.</b> Vias patogénicas que conduzem a AR (Al-Nahain et al., 2014) .....	47
<b>Figura 15.</b> Diarilheptanoide (Al-Nahain et al., 2014).....	48
<b>Figura 16.</b> Yakuchinona A. (Al-Nahain et al., 2014) .....	48
<b>Figura 17.</b> Asma e o gengibre (Mercola, 2013).....	49
<b>Figura 18.</b> Estrutura química do 6-Gingerol, 8-Gingerol e 10-Gingerol (Jude et al., 2017) .....	51
<b>Figura 19.</b> Estrutura química do 6-Shogaol (Jude et al., 2017).....	51



## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Composição nutricional do gengibre (100g) (Dhanik et al., 2017) .....	23
<b>Tabela 2.</b> Composição vitamínica do gengibre (100g) (Dhanik et al., 2017) .....	23
<b>Tabela 3.</b> Composição mineral do gengibre (100g) (Dhanik et al., 2017).....	24
<b>Tabela 4.</b> Constituintes major e atividades biológicas dos óleos essenciais do <i>Zingiber spp.</i> (Sharifi-Rad et al., 2017) .....	28
<b>Tabela 5.</b> Atividades biológicas dos compostos ativos do gengibre (Rahmani et al., 2014) .....	29
<b>Tabela 6.</b> Análise fitoquímica do extrato etanólico de <i>Zingiber officinale</i> (Karunakaran et al., 2017).....	34
<b>Tabela 7.</b> Análise fitoquímica do extrato aquoso de <i>Zingiber officinale</i> (Karunakaran et al., 2017).....	34



## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1.</b> Incidência e mortalidade dos cancros mais frequentes em Portugal e nos países mais desenvolvidos, considerando ambos os sexos e todas as idades (Fonte IARC) (“Cancro em Portugal,” 2018).....	38
<b>Gráfico 2.</b> Incidência e mortalidade dos cancros mais frequentes em Portugal em 2018, considerando ambos os sexos, todas as idades (Fonte IARC) (“Cancro em Portugal,” 2018) .....	39



## **Lista de Abreviaturas**

**6-TG** - 6-tioguanina

**A549** – Células epiteliais basais de adenoma alveolar humano

**AA** - Ácido acético

**AP 1** – Proteína ativadora 1

**ATP** – Trifosfato de adenosina

**ACE** - Angiotensina 1

**AL**- Asma alérgica

**COX** - Ciclooxigenase

**COX-1** - Ciclooxigenase-1

**COX-2** - Ciclooxigenase-2

**CU** - Colite ulcerativa

**D10G** – 1-Dehidro-[10]-gingerdiona

**DC** - Doença de Crohn

**DM2** - Diabetes mellitus tipo 2

**DMBA** - 7,12-dimetilbenz [a] antraceno

**DNA** - Ácido desoxirribonucleico

**DSS** - Dextrano sulfato de sódio

**ELISA** - Ensaio de imunoabsorção enzimática

**eNOS** - Endotelial sintase

**EROs** – Espécies reativas do oxigénio

**GC** – Ensaio de cromatografia gasosa

**Gengibre** - *Zingiber officinale Roscoe*

**GSH** – Glutathiona superóxido dismutase

**hTERT** – Transcriptase reversa da telomerase humana

**HCT15** - Célula cancerígena do cólon

**IgE** - Imunoglobulina E

**iNOS**- Óxido nítrico-sintase induzida

**IARC** – International Agency for Research on Cancer

**IFN $\gamma$**  – Interferão gamaIL-8- interleucina-8

**LOX** - Lipoxigenase

**L929**- Célula de fibrosarcoma do rato

**LOX-2** - Lipoxigenase-2

**LOX-5** - Lipoxigenase-5

**LPS** - Lipopolissacarídeos

**mRNA** - Ácido ribonucleico mensageiro

**MS** – Análise de espectrometria de massa

**NF- $\kappa$ B** – Factor nuclear kappa B

**NO** – Óxido nítrico

**O $_2$**  - Anião superóxido

**OEG** - Óleos essenciais isolados do gengibre

**OH** - Radical hidroxilo

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**p53** - Gene supressor de tumor

**PC3** - Linha celular do cancro da próstata

**PC3R** - Resistência a docetaxel

**PGE2** - Prostaglandina E2

**PLA2** - Enzima fosfolipase A2

**PRP** - proteínas relacionadas com a patogénese

**RAW264.7** - Linha celular de macrófagos de ratos com leucemia

**RBL-1** – Células de leucemia basofílica de rato

**ROS** – Espécies reativas de azoto

**SD** - Sprague Dawley

**Th2** - T *helper* 2

**TLR** - Receptor toll-like

**TLR4** - Receptores toll-like 4

**TNF- $\alpha$**  - Fatores de necrose tumoral *alfa*

**VEGF** - Fator de crescimento endotelial vascular



## I. Introdução

Desde a antiguidade que a fitoterapia tem sido amplamente utilizada pela população, mas nos últimos anos, as pesquisas têm vindo a crescer progressivamente e o uso de plantas é uma prática de quase todas as culturas, contribuindo para a terapia de inúmeras doenças. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 3,5 bilhões de pessoas no mundo em desenvolvimento dependem de plantas medicinais para cuidados de saúde (Mekuriya & Mekibib, 2018; Romeiras, Duarte, Indjai, & Catarino, 2012). Entre as diversas plantas existentes e utilizadas como terapia alternativa, devido à sua atividade anti-inflamatória, está o gengibre, cujo nome científico é *Zingiber officinale* (Justo et al., n.d.). O gengibre pertence à família Zingiberaceae, originária da Índia é uma das plantas mais utilizadas na fitoterapia e na Medicina Ayurveda. A descoberta original dos efeitos inibitórios do gengibre na biossíntese de prostaglandinas no início dos anos 70, foi repetidamente confirmada e identificou o gengibre como a planta que pode ter um melhor perfil terapêutico e menos efeitos colaterais. A caracterização das propriedades farmacológicas entrou numa nova fase, com a descoberta de que o extrato do gengibre inibe a indução de vários genes envolvidos no processo da resposta inflamatória, na qual se incluem genes que codificam citocinas, quimiocinas e a enzima induzida ciclooxigenase-2 (Grzanna, Lindmark, & Frondoza, 2005). Pelo fato de ser uma excelente fonte de vários compostos fenólicos bioativos, incluindo compostos pungentes não voláteis, como gingeróis, paradóis, shogaóis e gingeronas, desempenha uma importante função como antioxidante, anti-inflamatório, inibe a produção de espécies reativas de azoto, entre outras. (F. Zhang, Thakur, Hu, Zhang, & Wei, 2017).

Esta dissertação tem como objetivo recolher a informação científica do gengibre, com referência especial à composição fitoquímica e aos benefícios fisiológicos, bem como às propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias, antioxidantes e cardioprotetoras.



## **II. Metodologia**

Para o desenvolvimento desta dissertação realizou-se uma pesquisa de artigos científicos em várias bases de dados como o PubMed, o Science Direct e o Google Académico. Recorrendo às palavras-chave: “gingibre”, “efeito anti-inflamatório do gengibre” e “compostos fitoquímicos do gengibre” com recurso à língua inglesa e portuguesa. Analisaram-se todos os artigos científicos com datas de publicação desde 1992 até 2019. A estrutura monográfica destinou-se à revisão de artigos que descrevem quais as propriedades anti-inflamatórias do gengibre, assim como, os mecanismos envolvidos e a forma de atuação no nosso organismo. A última parte consistiu nas atividades farmacológicas do gengibre, assim como, na revisão de vários artigos que estudam o efeito preventivo em diversas doenças.



### III. Desenvolvimento

#### 1. Gengibre

##### 1.1 Caracterização botânica do gengibre

O gengibre é uma planta perene herbácea cultivada anualmente, constituída por um caule subterrâneo espesso com raízes fibrosas que emergem dos ramos dos rizomas após cerca de 6 semanas da sua plantação. O crescimento vegetativo é maximizado até ao início da floração, entre Setembro e Outubro, em que ocorre o início da maturação dos rizomas e o aumento do desenvolvimento do tecido fibroso. O gengibre (*Zingiber officinale Roscoe*) pertence à família das Zingiberaceae e é provavelmente originário da Índia, onde é cultivado a nível comercial (Folorunso Solomon & Adenuga Korede, 2013). A família *Zingiberaceae* diferencia-se de outras famílias da ordem *Zingiberales* pelas suas propriedades aromáticas, sendo considerada a maior família da ordem *Zingiberales*, com 53 géneros e mais de 1200 espécies (Ujang, Nordin, & Subramaniam, 2015). Considerada como uma especiaria ou como uma erva fresca na cozinha, é também usada na medicina tradicional para tratar várias doenças (Folorunso Solomon & Adenuga Korede, 2013).

O gengibre foi descrito pelo botânico inglês, de nome William Roscoe (1753 – 1813) em 1807 (Lorenzetti, 2008), da seguinte forma:

- Reino: *Pantae*
- Filo: *Magnoliophyta*
- Classe: *Liliopsida*
- Ordem: *Zingiberales*
- Família: *Zingiberaceae* Lindl., 1835, nom.cons.
- Género: *Zingiber* P. Moller, 1754
- Epíteto: *Zingiber officinale* Roscoe, 1807



**Figura 1.** Ilustração botânica da planta e das flores de *Zingiber officinale Roscae* (Ravindran & Nirmal Babu, 2004)

## 1.2 Composição nutricional do gengibre

O rizoma do gengibre possui um elevado valor nutricional tanto quando se encontra no solo como quando é colhido (Figura 2).



**Figura 2.** Gengibre (“Fatias de Gengibre,” 2017)

No entanto a sua riqueza em todos os macro e micronutrientes é muito superior na planta (Tabela 1). Esta possui aproximadamente mais 256 kcal do que a raiz colhida crua, sendo esta diferença resultante de todos os macronutrientes. Saliente-se que no que diz

respeito à fibra a diferença não é menor possuindo a planta cerca de oito vezes mais fibra do que a correspondente colhida (Dhanik, Arya, & Nand, 2017).

**Tabela 1.** Composição nutricional do gengibre (100g) (Dhanik et al., 2017)

<b>Nutrientes</b>	<b>Raiz do gengibre (planta)</b>	<b>Raiz do gengibre (após colheita, crua)</b>
<b>Energia</b>	336kcal (1404 KJ)	80 kcal (333 KJ)
<b>Hidratos de Carbono</b>	71.6g	17.7 g
<b>Açúcares Simples</b>	3.39g	1.7g
<b>Fibra</b>	14.1g	2.0g
<b>Gordura</b>	4.24g	0.75g
<b>Proteína</b>	8.98g	1.82g

O mesmo se verifica em relação ao teor vitamínico (Tabela 2) sobretudo no que respeita às vitaminas do complexo B e à vitamina antioxidante C. Esta ação antioxidante é de extrema importância pelo facto de reforçar o sistema imunitário (Dhanik et al., 2017).

**Tabela 2.** Composição vitamínica do gengibre (100g) (Dhanik et al., 2017)

<b>Vitaminas</b>	<b>Raiz do gengibre (planta)</b>	<b>Raiz do gengibre (após colheita, crua)</b>
<b>Tiamina (B1)</b>	0.046mg	0.025mg
<b>Riboflavina (B2)</b>	0.17mg	0.034mg
<b>Niacina (B3)</b>	9.62mg	0.75mg
<b>Ácido pantoténico (B5)</b>	0.477mg	0.203mg
<b>Piridoxina (B6)</b>	0.626mg	0.16mg
<b>Folato (B9)</b>	13µg	11µg
<b>Vitamina C</b>	0.7mg	5mg

As plantas são de uma forma geral uma fonte privilegiada de minerais, os rizomas do gengibre não são exceção (Tabela 3), desempenhando um papel vital na regulação das funções celulares e fisiológicas do metabolismo (Shahid & Hussain, 2012).

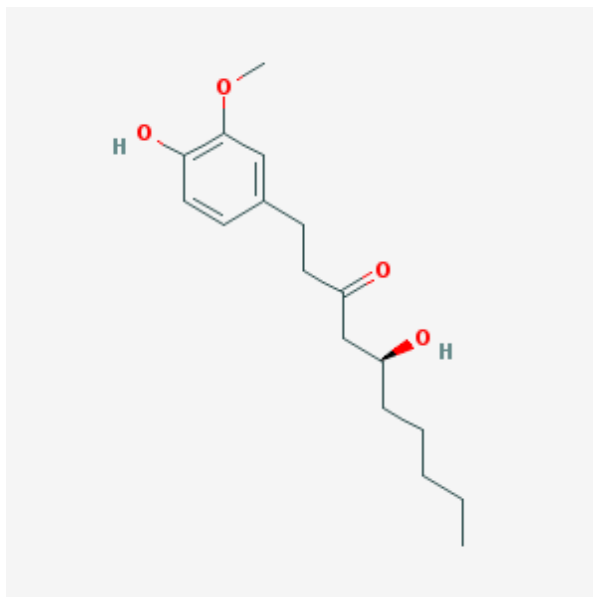
**Tabela 3.** Composição mineral do gengibre (100g) (Dhanik et al., 2017)

<b>Minerais</b>	<b>Raiz do gengibre (planta)</b>	<b>Raiz do gengibre (após colheita, crua)</b>
<b>Cálcio</b>	114mg	16mg
<b>Ferro</b>	19.8mg	0.6mg
<b>Magnésio</b>	214mg	43mg
<b>Manganês</b>	33.3mg	0.229mg
<b>Fósforo</b>	168mg	34mg
<b>Potássio</b>	1320mg	415mg
<b>Sódio</b>	27mg	13mg
<b>Zinco</b>	3.64mg	0.34mg

### 1.3 Composição química do gengibre

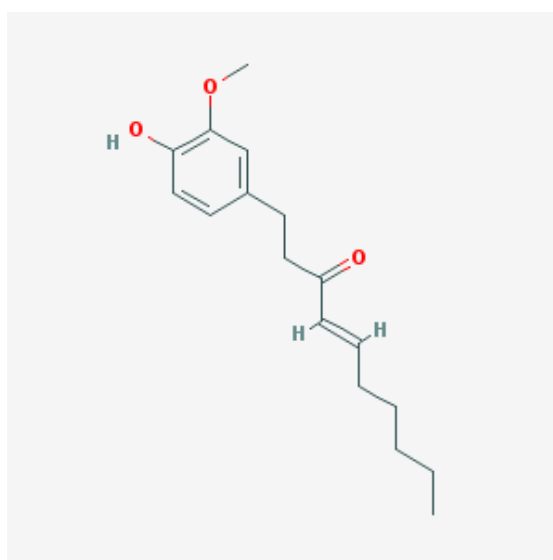
No que diz respeito à composição em fitoquímicos, o gengibre contém flavonóides e constituintes polifenólicos que possuem ações terapêuticas, entre as quais se distinguem: ações antioxidantes, anti-inflamatórias, antidiabéticas e anticancerígenas (Akbari, Nasiri, Heydari, Mosavat, & Iraji, 2017; Wallace, 2016).

Os principais compostos pungentes do gengibre fresco são os gingeróis, enquanto a pungência do gengibre seco se deve aos shogaóis, como por exemplo: [6]-shogaol, que é a forma desidratada de [6]-gingerol. O 6-gingerol (Figura 3) também conhecido como 5-hidroxi-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil) decan-3-ona, é o constituinte químico mais comum encontrado no gengibre e é responsável pelo seu sabor e aroma. A sua fórmula química é  $C_{17}H_{26}O_4$  e possui um peso molecular de 294.3859 g/mol (Jude, Gopi, Varma, & Jude, 2017).



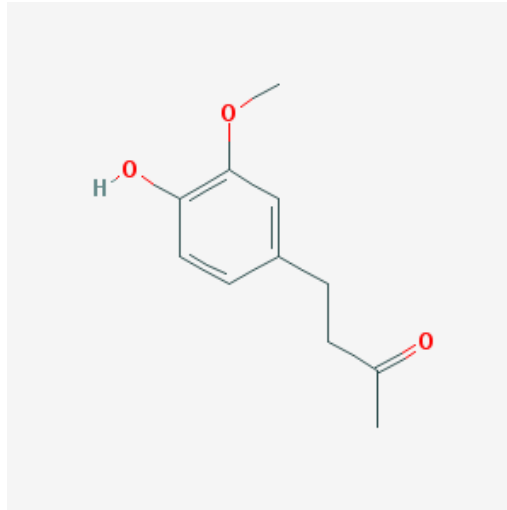
**Figura 3.** Estrutura química do 6-gingerol (Jude et al., 2017)

O 6-shogaol (Figura 4), conhecido como (E) -1-(4-Hidroxi-3-metoxifenil) dec-4-en-3-ona, tem a fórmula molecular de  $C_{17}H_{24}O_3$  e o peso molecular de 276,38 g/mol (Jude et al., 2017).



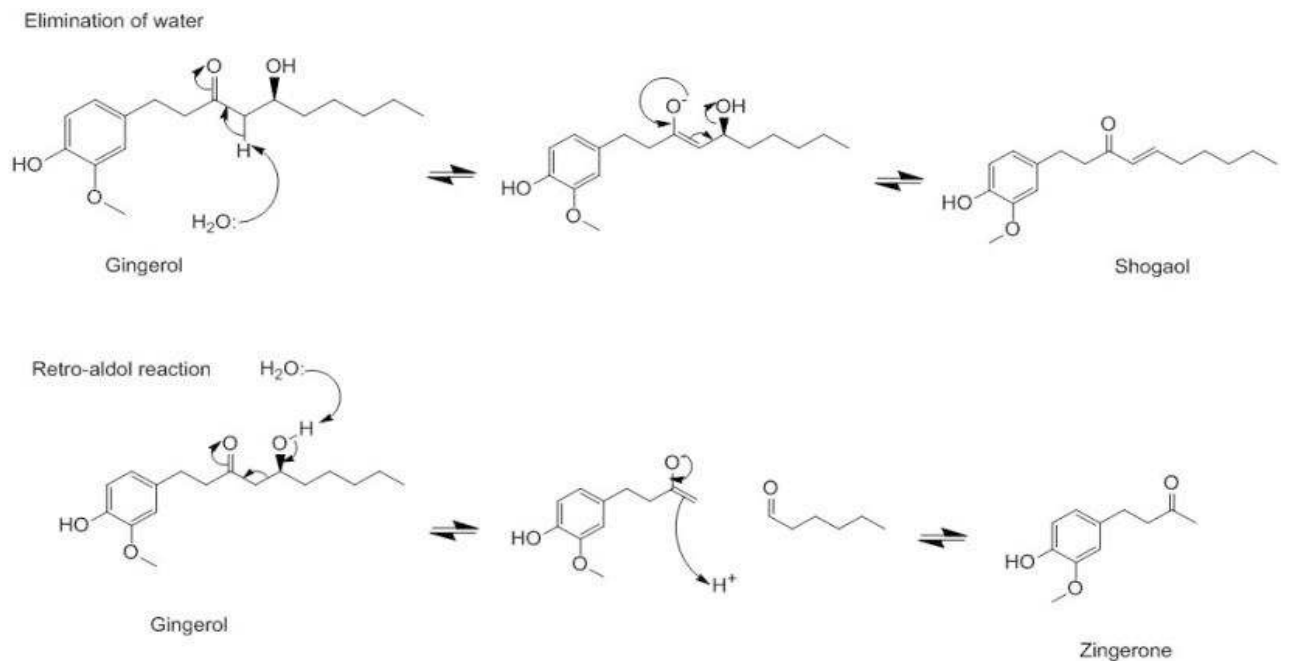
**Figura 4.** Estrutura química do 6-Shoagol (Jude et al., 2017)

A zingerona (Figura 5) é formada a partir da reação de condensação do retro aldol do gingerol. A aplicação de elevadas temperaturas, conduz à formação de shogaóis e de zingerona. A estrutura química da zingerona apresenta-se abaixo (Jude et al., 2017):



**Figura 5.** Estrutura química do Zingerona (Jude et al., 2017)

A conversão do gingerol para shogaol ocorre por desidratação de uma molécula de água do composto original 6-gingerol. O gingerol também será convertido em zingerona por reação de condensação do retro-aldol, onde um fragmento  $\beta$  do composto insaturado formará os compostos ceto correspondentes (Jude et al., 2017).



**Figura 6.** Mecanismos de reação das conversões de gingerol a shogaol e zingerona (Morgan, 2016)

Os estudos realizados aos compostos fitoquímicos, descreveram que o rizoma do gengibre contém uma grande variedade de compostos biologicamente ativos que conferem propriedades terapêuticas. Os principais grupos fitoquímicos do *Zingiber officinale* são constituídos por: óleos essenciais, compostos fenólicos, flavonóides, alcalóides, glicosídeos, saponinas, esteróides, terpenóides e taninos. O gengibre possui propriedades organolépticas: o odor e o *flavour*, que são determinadas pelos constituintes de seu óleo que é volátil ao vapor, enquanto a pungência é produzida por componentes não voláteis. Os constituintes do óleo voláteis ao vapor (Tabela 4), consistem principalmente em mono - e sesquiterpenos; canfeno,  $\beta$ -felandreno, curcumeno, cineol, geranil, acetato de geranil, terpenos, borneol, geraniol, limoneno,  $\beta$ -elemeno, zingiberol, linalol,  $\alpha$ -zingibereno,  $\beta$ -sesquiphelandreno,  $\beta$ -bisaboleno, zingiberenol e  $\alpha$ -farneseno (Dhanik et al., 2017).

Os constituintes monoterpênicos contribuem para o aroma do gengibre e tendem a ser relativamente mais abundantes no óleo natural do rizoma fresco, do que no óleo essencial destilado do gengibre seco. Os óleos não voláteis, são os gingeróis (que foram identificados como os principais componentes ativos no rizoma fresco), shogaóis, paradóis e zingerona. A pungência do gengibre seco, resulta em shogaóis, devido à desidratação dos gingeróis e da sua instabilidade por causa da presença de um grupo  $\beta$ -hidroxi-ceto. O paradol é semelhante ao gingerol e é formado pela hidrogenação do shogaol (Dhanik et al., 2017).

Como referido anteriormente muito do valor nutricional do gengibre pode ser atribuído a uma variedade de compostos bioativos, incluindo gingeróis, zingibereno e shogaóis, e são estes compostos que parecem ter uma ação preventiva e terapêutica na diabetes, nas doenças cardíacas e nas doenças hepáticas. Os gingeróis são termicamente instáveis e sofrem facilmente reações de desidratação dando origem aos shogaóis que transmitem um gosto picante característico do gengibre seco. Os gingeróis e shogaóis exibem uma série de atividades anticancerígenas, antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e antialérgicas (Semwal, Semwal, Combrinck, & Viljoen, 2015).

**Tabela 4.** Constituintes major e atividades biológicas dos óleos essenciais do *Zingiber spp.* (Sharifi-Rad et al., 2017)

Planta	Constituintes Major	Atividades Biológicas
<i>Z. officinale</i>	ar-curcumina (11.32%), geranial (10.66%), canfeno (4.88%), eucaliptol (3.14%), formato de isobornil (1.95%), $\alpha$ -zingibereno (1.64%)	Antibacteriana
<i>Z. officinale</i>	Geranial (25.9%), $\alpha$ -zingibereno (9.5%), ( <i>E, E</i> )- $\alpha$ -farneseno (7.6%), neral (7.4%), ar-curcumeno (6.6%)	Antibacteriana, antifúngica, antioxidante
<i>Z. officinale fresco e seco (var. Nedumangadu)</i>	Gengibre Fresco: $\alpha$ -zingibereno (28.6%), geranial (8.5%) ar-curcumeno (5.6%), $\beta$ -bisaboleno (5.8%); Gengibre seco: $\alpha$ -zingibereno (30.9%), ar-curcumeno (11%), $\beta$ -bisaboleno (7.2%), $\beta$ -sesquifelandreno (6.6%), germacreno-D (4.2%)	Antibacteriana, antifúngica
<i>Z. officinale</i>	$\alpha$ -zingibereno (28.62%), canfeno (9.32%), ar-curcumeno (9.09%), $\beta$ -felandreno (7.97%)	Antifúngica, antioxidante
<i>Z. officinale</i>	$\beta$ -sesquifelandreno (27.16%), cariofileno (15.29%), zingibereno (13.97%), $\alpha$ -farneseno (10.52%), ar-curcumina (6.62%)	Antibacteriana, antioxidante
<i>Z. cassumunar</i>	6,9,9-tetrametil-2,6,10-cicoundecatrieno-1-one (60.77%), $\alpha$ -caryofilleno (23.92%)	Antimicrobiana ligeira
<i>Z. officinale</i>	ar-curcumeno (59%), b-mirceno (14%), 1,8-cineol (8%), citral (7.5%), and $\alpha$ -zingiberene (7.5%)	Anti-inflamatória
<i>Z. nimmonii</i>	Mirceno (5.1%), $\beta$ -cariofileno (26.9%), $\alpha$ -humulene (19.6%), $\alpha$ -cadinol (5.2%)	Repelente, larvicida
<i>Z. nimmonii</i>	$\beta$ -cariofilleno (42.2%), $\alpha$ -humuleno, $\alpha$ -cariofilleno (27.7%)	Antimicrobiana
<i>Z. moran</i>	Canfeno, citral, linalool	Citotóxica
<i>Z. wrayi (var. Halabala)</i>	<i>trans</i> -anetol (96.5%)	Antibacteriana

Os componentes do gengibre apresentam uma atividade antioxidante podendo estabilizar os radicais livres de oxigénio responsáveis pelo *stress* oxidativo, exercendo

desta forma um papel vital nos processos anti-inflamatórios. O gengibre atua também como anticancerígeno na via genética, com a ativação do gene supressor do tumor e modulação da apoptose; possui atividades antimicrobianas e outras atividades biológicas devido aos seus componentes gingerol, paradol, shogaol e zingerona. Na tabela 5 são descritas as atividades biológicas dos compostos ativos do gengibre (Rahmani, Al Shabrmi, & Aly, 2014).

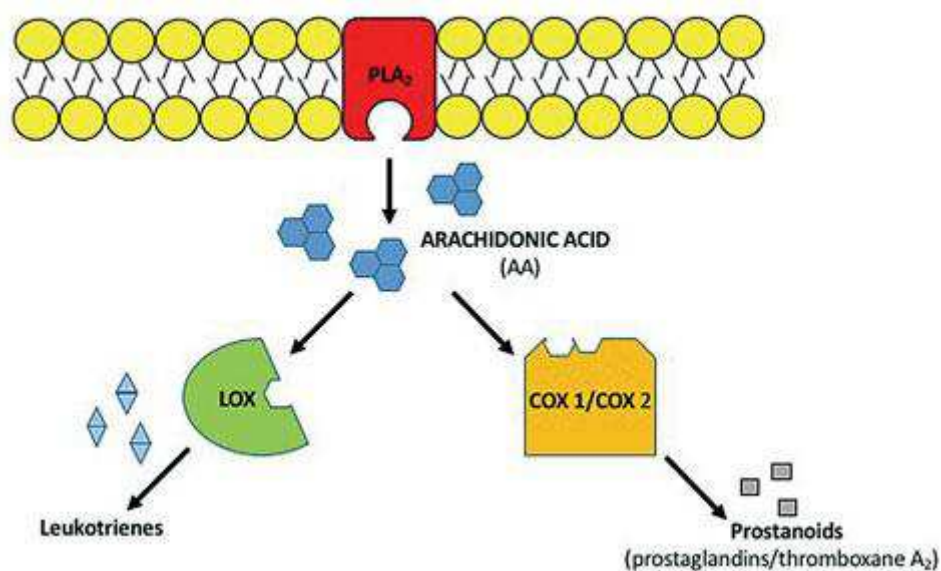
**Tabela 5.** Atividades biológicas dos compostos ativos do gengibre (Rahmani et al., 2014)

<b>Composto ativo</b>	<b>Atividades Biológicas</b>
Gingerol e composto relacionado	Atividade antioxidante Atividade antitumoral através da indução da apoptose, modulação da atividade genética e outras biológicas Atividade anti-inflamatória e analgésica Atividade antimicrobiana Atividade protetora hepática
Paradol	Atividade antioxidante e anticancerígena Atividade antimicrobiana
Shogoal	Atividade antioxidante e anti-inflamatória 6-shoagol mostrou atividades anticancerígenas através da inibição da redução da invasão celular da expressão da metaloproteinase-9 da matriz, atividade anti-proliferação e anti-invasão
Zingerona	Atividade antioxidante Ação anti-inflamatória Atividade antibacteriana
Zerumbone	Atividade antitumoral Atividade antimicrobiana
1-Dehidro-(10) gingerdione	Regulação de genes inflamatórios
Terpenóides	Induz apoptose por ativação de p53
Flavonóides de gengibre	Atividade antioxidante

## 2. Atividade anti-inflamatória do gengibre

A inflamação é uma resposta normal dos tecidos vivos às lesões, iniciada por uma infecção bacteriana ou vírica, lesão física ou uma resposta imune local (S Gad, 2018).

Os mecanismos da inflamação envolvem cascatas complexas que são reguladas por uma variedade de mediadores químicos aos quais estão atribuídas determinadas respostas inflamatórias. Como por exemplo, as enzimas que degradam o ácido araquidônico que é libertado através da lesão da membrana, sendo essas enzimas denominadas de ciclooxygenases (COX). Estas COX são responsáveis pela biossíntese das prostaglandinas e dos tromboxanos, enquanto a lipoxigenase (LOX) é responsável pela síntese dos leucotrienes (Figura 7) (Carvalho, Carvalho, & Rios-Santos, 2004).

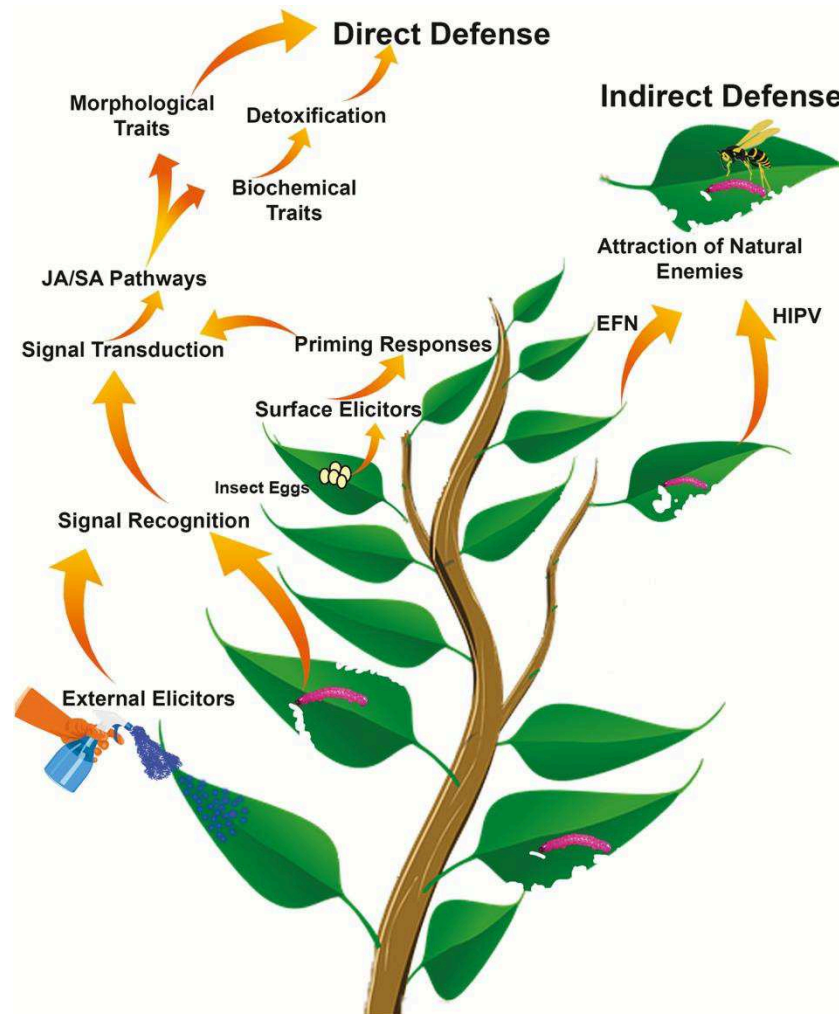


**Figura 7.** Via inflamatória do sistema imune inato: enzima fosfolipase A2 (PLA2), LOX e COX-1 / COX-2 (Higa, 2017)

As plantas apesar de parecerem indefesas contra as várias condições adversas a que estão sujeitas, possuem diversas estratégias de defesa. Quase todos os ecossistemas contêm uma ampla variedade de bactérias, vírus, fungos, ácaros, insetos, mamíferos e outros animais herbívoros, responsáveis por uma grande redução na produtividade das culturas.

Para se defenderem as plantas produzem alguns compostos chamados de metabolitos secundários, que incluem terpenos, compostos fenólicos, nitrogénio e enxofre (T. A. Khan & Mohammad, 2011). O tipo de estratégia de defesa envolvida varia com o tipo de agressor, por exemplo quando a agressão é efetuada por herbívoros, as plantas

podem desenvolver estratégias complexas que incluem a realocação de recursos e a produção de metabolitos e estruturas defensivas, denominadas de defesas induzidas. Este tipo de defesa pode ser caracterizada por alterações na morfologia e na química molecular das plantas e está associada a uma diminuição no desempenho dos herbívoros (T. A. Khan & Mohammad, 2011).



**Figura 8.** Algumas estratégias de defesa usadas pelas plantas contra agentes agressores (Rashid War et al., 2018)

Quando os agressores são agentes patogênicos e/ou herbívoros, podem induzir mudanças bioquímicas e fisiológicas, produzindo reforços estruturais (como por exemplo o espessamento da parede celular e deposição de calosidades) ou toxinas (como as fitoalexinas ou alcaloides). Também podem dar início à morte celular local programada (apoptose), provocando a lise do agente patogênico (Kant et al., 2015).

Os vírus que infetam as plantas geralmente necessitam de proteínas vegetais para serem transportados de tecido em tecido, já os fungos só se podem deslocar cultivando hifas mais longas e as bactérias flagelares só podem percorrer distâncias curtas em meios fluidos (Kant et al., 2015).

Também a produção e a acumulação de proteínas relacionadas com a patogênese (PRP) é uma das alterações fisiológicas que as plantas podem desenvolver em resposta ao agente patogénico invasor. Neste caso as plantas induzem a atividade de um amplo espectro de enzimas de defesa que são PRP, como a peroxidase,  $\beta$ -1,3-glucanase, quitinase, polifenol oxidase e fenilalanina amônia-liase que podem retardar a alimentação de um herbívoro e também atrasar a velocidade a que a doença se propaga (Prasannath, 2017).

Tal como muitas espécies vegetais também o gengibre possui um sistema endógeno que advém sobretudo das propriedades antioxidantes que os seus compostos bioativos possuem. Esta atividade antioxidante envolve: (1) supressão de radicais livres, (2) supressão da peroxidação lipídica, (3) aumento da concentração de moléculas antioxidantes nos tecidos, (4) estimulação das atividades endógenas, (5) inibição da atividade do óxido nítrico, (6) inibição das enzimas do metabolismo do ácido araquidónico: 5 - lipooxigenase e enzimas da ciclooxigenase-2 (F. Zhang et al., 2017).

No que diz respeito às atividades a nível enzimático do gengibre foram realizadas investigações *in vitro* que mostraram que este possuía efeitos anti-inflamatórios, através da inibição da COX, da inibição do fator nuclear  $\kappa$ B e da inibição da LOX-5. Nos estudos *in vivo*, realizados em modelos de animais com inflamação articular, utilizou-se a espectrometria de massa por cromatografia líquida de ultrafiltração para identificar quais os compostos do gengibre eram responsáveis pela inibição da COX-2. Este estudo permitiu identificar compostos, como o 10-gingerol, 8-shogaol e 10-shogaol que têm atividade anti-inflamatória através da inibição específica desta enzima, mas não da ciclooxigenase-1 (COX-1), o que apenas pode explicar, parte das propriedades anti-inflamatórias do gengibre (van Breemen, Tao, & Li, 2011).

Noutro estudo, também realizado na inflamação articular de animais de laboratório, pretendeu-se avaliar e comparar a atividade anti-inflamatória do gengibre isolado e em combinação com a indometacina. Para tal, foi utilizado extrato aquoso de *Zingiber officinale* (200 mg/kg ou 400 mg/kg) administrado isoladamente e em combinação com a indometacina (25 mg/kg). Os resultados mostraram que o extrato da

raiz do gengibre possuía atividade anti-inflamatória quando administrado em combinação com a indometacina. Estes resultados sugerem ainda que o extrato da raiz do gengibre pode inibir a inflamação articular no rato através da inibição da produção de prostaglandinas (Zaman & Mirje, 2014).

Usando um modelo de inflamação denominado, macrófagos estimulados pelos lipopolissacarídeos (LPS), para investigar os efeitos anti-inflamatórios do [6]-gingerol, Lee et al, 2009, verificaram que este composto atua como supressor da expressão da óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), inibindo a fosforilação do I $\kappa$ B $\alpha$  em macrófagos ativados pelo LPS que é agonista dos receptores toll-like 4 (TLR4). Estes receptores toll-like (TLR) estão envolvidos na resposta imune inata e desempenham um papel determinante na inflamação e na iniciação da resposta imune subsequente (Lee et al., 2012).

A ação anti-inflamatória dos extratos do gengibre também foi avaliada pela sua capacidade de inibir a produção de mediadores pró-inflamatórios induzidos pelos lipopolissacarídeos, incluindo mediadores óxido nítrico (NO), prostaglandina E2 (PGE2) e fatores de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), na linha celular de macrófagos de ratos com leucemia (RAW264.7). Verificou-se que os gingeróis e os shogaóis têm a capacidade de diminuir a taxa de produção de TNF- $\alpha$ , PGE2 e NO (Ho & Su, 2016).

A ativação do gene TNF- $\alpha$  faz com que a libertação de citocinas pró-inflamatórias, promovam a ativação da transcrição NF- $\kappa$ B, o que por sua vez conduziria à expressão de outras citocinas tais como COX-2, lipoxigenase-2 (LOX-2), outras quimiocinas e iNOS, o que resultaria na inflamação e na geração de doenças. O 6-gingerol e o 6-paradol possuem uma forte atividade anti-inflamatória e que irá suprimir a produção de TNF- $\alpha$ . O gingerol e o shogol parecem inibir a ativação de NF- $\kappa$ B, o que leva à inibição de enzimas nítricas óxido-sintase (NOS) e COX-2 (Sharma, Sinh, & Thakur, 2015).

Para investigar o efeito anti-inflamatório do extrato aquoso de *Zingiber officinale* na inflamação induzido por carragenina, foi realizado um teste em ratos *Sprague Dawley* (SD). A carragenina é um produto químico que permite a libertação de mediadores inflamatórios e pró-inflamatórios (prostaglandinas, leucotrienos, histamina, bradicinina, TNF- $\alpha$ , etc.). A inflamação foi induzida no animal através de uma injeção na articulação com carragenina (0,1 ml de 1%). Cada grupo recebeu diferentes concentrações dos extratos etanólico e aquoso de gengibre, como 200 mg/kg e 400 mg/kg. A composição dos extratos foi analisada para identificar quais os fitoquímicos presentes, tendo-se

verificado a existência de flavonóides, saponinas, taninos, terpenóides e fenol no extrato etanólico (Tabela 6) e de flavonóides, saponinas e terpenóides no extrato aquoso de *Zingiber officinale* (Tabela 7) (Karunakaran, Hassan, A, & Aye, 2017).

**Tabela 6.** Análise fitoquímica do extrato etanólico de *Zingiber officinale* (Karunakaran et al., 2017)

Fitoquímicos	Observação
Flavonóides	+
Saponinas	+
Taninos	+
Terpenóides	+
Fenol	+

**Tabela 7.** Análise fitoquímica do extrato aquoso de *Zingiber officinale* (Karunakaran et al., 2017)

Fitoquímicos	Observação
Flavonóides	+
Saponinas	+
Taninos	-
Terpenóides	+
Fenol	-

As plantas medicinais desempenham um papel importante no desenvolvimento de potentes agentes terapêuticos, tendo os resultados indicado que os extratos etanólico e aquoso de *Zingiber officinale* na concentração de 400 mg/ kg diminuíram a inflamação induzida por carragenina na articulação em ratos SD (Karunakaran et al., 2017).

A maioria das evidências científicas parece sugerir que o gengibre e os seus vários componentes possuem efeitos anti-inflamatórios tanto *in vitro* quanto *in vivo*, no entanto, os dados que apoiam que o gengibre é um agente anti-inflamatório eficaz *in vivo* ainda são contraditórios e incompletos (Karunakaran et al., 2017).

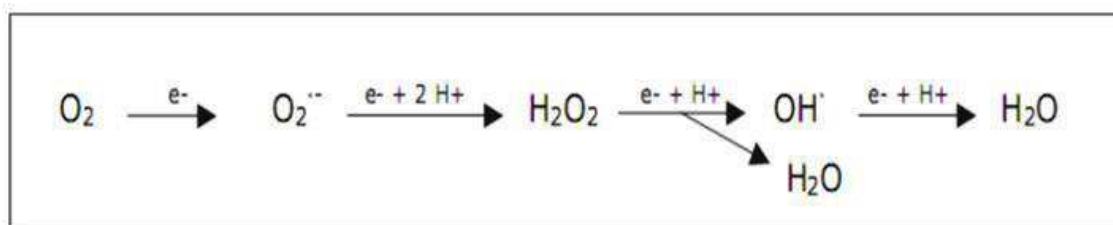
### 3. Atividade a nível do stress oxidativo

A produção excessiva de radicais livres de oxigénio leva ao *stress* oxidativo o que conduz ao aparecimento de doenças degenerativas (Needleman & Manning, 1999).

A lesão celular resulta de uma apoptose ou necrose, que afeta vários processos celulares, devido a mutações de DNA causadas pela lesão oxidativa e que predis põem as células ao envelhecimento, mutagénesse ou carcinogénese (Akbari et al., 2017).

O *stress* oxidativo é um estado metabólico, que aumenta a produção das espécies reativas de oxigênio (EROs) e resulta na necessidade da redução do oxigênio molecular, a água, durante a síntese trifosfato de adenosina (ATP). Esta é indispensável à vida, durante a respiração celular e no metabolismo energético, a partir do qual também resultam radicais livres, nocivos para o organismo (Bhattacharya, 2014).

A EROs e espécies reativas de azoto (ROS) são produzidas em organismos aeróbios como subprodutos do metabolismo de oxigênio normal e incluem radicais livres como o anião superóxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxila ( $OH^\cdot$ ) e radical peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) (Figura 9). Em pequenas concentrações, as EROs atuam como sinalizadores celulares contribuindo para importantes funções celulares, como a proliferação, diferenciação e sobrevivência (Bhattacharya, 2014).



**Figura 9.** Reações químicas de formação de radicais livres (Bhattacharya, 2014)

O gengibre é composto por componentes que eliminam os radicais livres produzidos em sistemas biológicos. As propriedades antioxidantes do gengibre e dos seus componentes têm sido exploradas em vários testes realizados tanto *in vitro*, como *in vivo*. Estudos realizados em animais mostraram que o gengibre diminuiu de forma significativa a peroxidação lipídica induzida e aumentou os níveis de enzimas antioxidantes, juntamente com os níveis de glutathione (GSH) no soro. Para além disto uma alimentação concomitante em gengibre atenuou a peroxidação lipídica induzida pelo lindano, reduziu a GSH, e as suas enzimas dependentes, glutathione peroxidase, glutathione redutase e glutathione S-transferase (Mashhadi et al., 2013).

Vários estudos têm demonstrado que a hipercolesterolemia aumenta o *stress* oxidativo e leva à peroxidação lipídica. No entanto, tem sido descrito que a arginase desempenha um papel importante na regulação da função vascular em vários distúrbios cardiovasculares, como: as doenças cardiovasculares, a aterosclerose e a hipertensão arterial, nas quais prejudica a produção de NO. Este como mensageiro biológico, desempenha um papel na patogénese destes distúrbios cardiovasculares, através da regulação de vários processos fisiológicos, incluindo vasodilatação, inflamação e

metabolismo. Além disso, a biodisponibilidade reduzida de NO derivado do endotélio tem sido relatada como estando intimamente associada à hipercolesterolemia. O NO é sintetizado pela NO endotelial sintase (eNOS) usando L-arginina como substrato e a arginase regula reciprocamente na produção de eNOS e NO competindo pela L-arginina. Em vários distúrbios cardiovasculares, demonstrou-se que a arginase regula as funções das células vasculares principalmente por meio do comprometimento da produção de NO. Além disso, tem sido relatado que há uma significativa regulação positiva da arginase 1 nas células mononucleares do sangue periférico de indivíduos com excesso de peso/obesidade, o que sugere uma associação entre a atividade da arginase no endotélio, a produção de NO dependente de eNOS e a disfunção endotelial evidente na hipercolesterolemia. Muito recentemente, descobriu-se que a inibição da atividade da arginase melhora as anormalidades induzidas pela obesidade nos lípidos hepáticos e na adiposidade em todo o organismo, através do mecanismo que activa as vias envolvidas no metabolismo hepático dos triglicéridos e na função mitocondrial. A hipercolesterolemia tem sido intimamente associada à disfunção endotelial por meio de mecanismos de *stress* oxidativo que, por sua vez, levam a uma diminuição da produção de NO. Portanto, é necessário avaliar se a inibição da arginase pode oferecer proteção contra a hipercolesterolemia, porque tanto a arginase como a eNOS compartilham o mesmo substrato (ou seja, arginina), que é necessário para a produção de NO. Assim, manter a biodisponibilidade de NO é importante para manter o frágil equilíbrio da função endotelial, uma vez que caso ocorra uma diminuição da sua biodisponibilidade por inibição competitiva da arginase, poderá constituir um fator de risco de hipercolesterolemia (Akinyemi, Ademiluyi, & Oboh, 2014).

Vários estudos têm demonstrado que quando administrado gengibre à dieta em animais de laboratório ocorre uma diminuição na atividade da arginase no plasma e no fígado, o que demonstra que a inibição da atividade da arginase desempenha um papel importante na disfunção vascular, restaurando a função vaso-relaxante endotelial, reduzindo a rigidez vascular e reduzindo acentuadamente a carga da placa aterosclerótica. Pensa-se que este efeito derive do aumento da biodisponibilidade do NO através da ativação da eNOS. Por outro lado também foi observado que quando ocorre a inibição da arginase a função endotelial é restaurada na vasculatura de modelos experimentais de aterosclerose, isquemia do miocárdio, hipertensão e envelhecimento (Akinyemi et al., 2014).

Por outro lado, a atividade da arginase também pode estar relacionada com a aterógenese, através da capacidade que esta possui na indução da oxidação do C-LDL. Neste caso a riqueza que o gengibre possui em compostos polifenólicos capazes de sequestrar radicais livres, metais de transição quelantes, prevenir a oxidação do C-LDL e inibir a peroxidação lipídica, parece ser a explicação (Akinyemi et al., 2014).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é o maior sistema endócrino/parácrino que se encontra envolvido na regulação de uma série de processos cardiovasculares. Desde que se percebeu que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina 1 (ACE) produziam efeitos vasculoprotetores, cardioprotetores e anti-aterogénicos que contribuíam para a proteção tecidual, que têm sido usados na terapia das doenças cardiovasculares. A ACE é uma metalopeptidase dependente do zinco que converte a angiotensina I na angiotensina II, que é um potente vasoconstritor. Por outro lado, degrada a bradiquinina, que é um potente vasodilatador e como tal desempenha uma importante ação na regulação do tónus vascular e nas funções cardíacas (Akinyemi et al., 2014).

O gengibre exhibe propriedades anti-hipercolesterolémicas o que parece estar relacionado com a sua capacidade de inibir a atividade da ACE (Akinyemi et al., 2014).

#### **4. Atividades farmacológicas do gengibre**

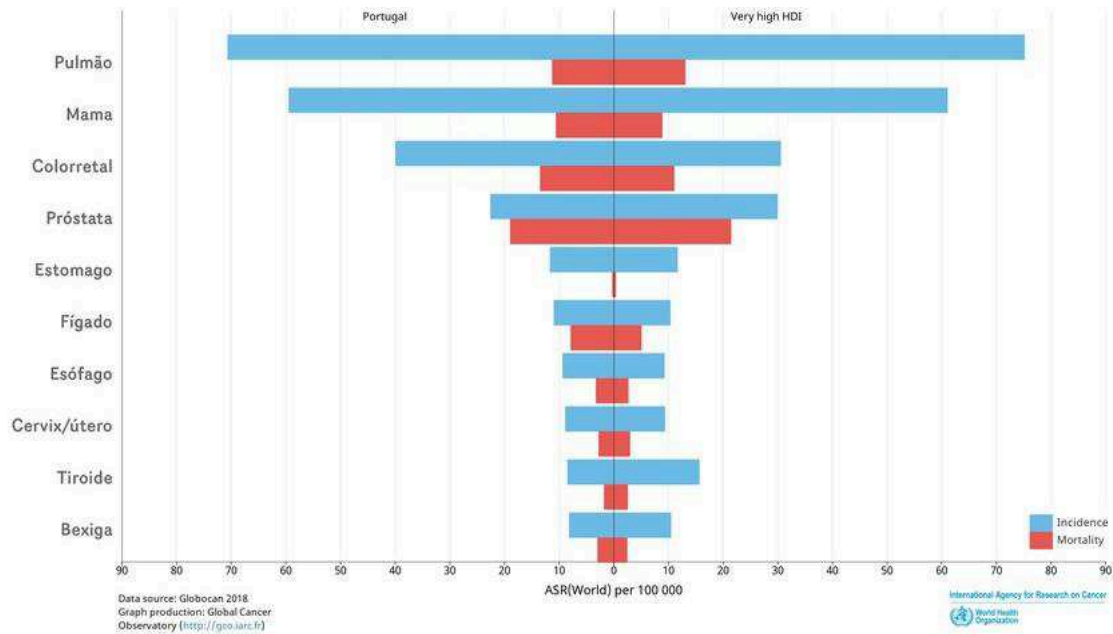
O gengibre como já foi referido, parece exercer um papel preventivo na carcinogénese, cardiovascular, diabetes, artrite reumatoide, trato gastrointestinal e asma (Kumara, Shylajab, & Babu, 2017).

##### **4.1 Carcinogénese**

O cancro é uma das doenças com maior incidência no mundo (Gráfico 1), causada pelo crescimento descontrolado de células ou de genes que controlam o crescimento e a divisão celular. Nas últimas décadas, a incidência de cancro teve um aumento global visível em todo o mundo. Segundo a International Agency for Research on Cancer (IARC) são vários os tumores que afetam as diferentes populações (“Cancro em Portugal,” 2018).

Os cancros mais incidentes a nível mundial são o cancro do pulmão, o cancro da mama (que afeta na maioria mulheres) e o cancro colo-rectal, no entanto apesar da sua grande incidência não são os que apresentam maior mortalidade. A incidência e a mortalidade dos diferentes cancros dependem do tipo de cancro e da região geográfica. Estas flutuações refletem questões relativas à própria biologia do cancro, aos novos

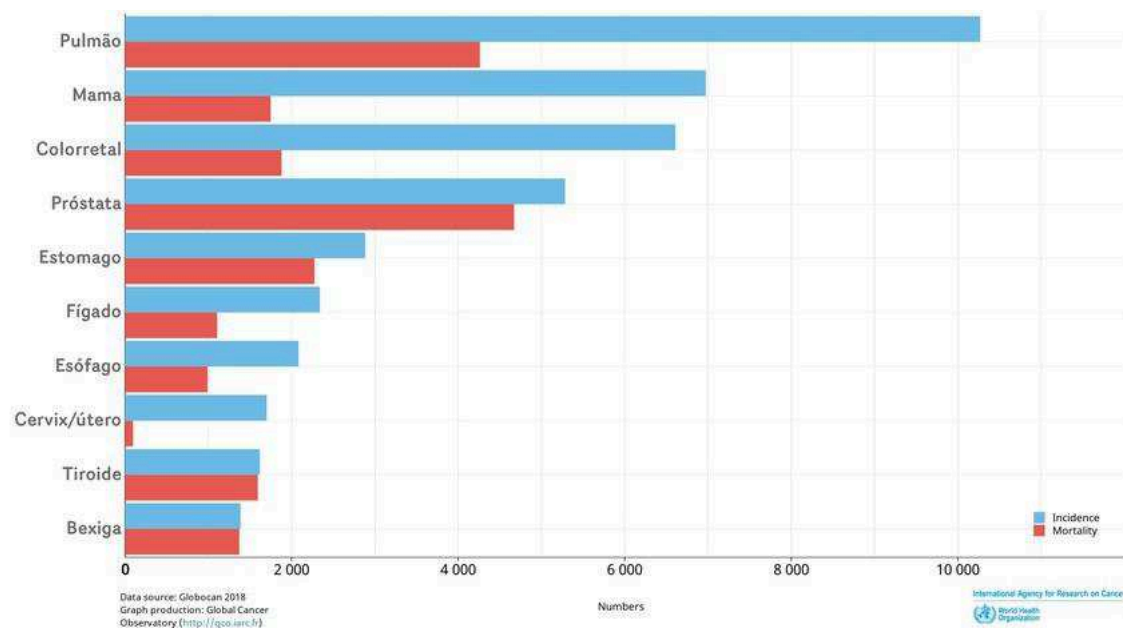
métodos de prevenção, deteção e tratamento. Alguns cancros, como o do estômago, podem ser associados a índices mais baixos de riqueza, considerando a sua incidência nas regiões em desenvolvimento (“Cancro em Portugal,” 2018).



**Gráfico 1.** Incidência e mortalidade dos cancros mais frequentes em Portugal e nos países mais desenvolvidos, considerando ambos os sexos e todas as idades (Fonte IARC) (“Cancro em Portugal,” 2018)

Em Portugal, os cancros mais incidentes são o colorretal, o da mama e o do pulmão e são responsáveis por um elevado número de mortes todos os anos. Apesar de serem os menos comuns, à semelhança do que se passa a nível mundial, o cancro da próstata, é dos cancros mais mortais em Portugal (“Cancro em Portugal,” 2018).

Desde o ano 2000 até ao 2018 de acordo com a IARC, o número de novos casos de cancro em Portugal, excluindo os cancros de pele não melanomas, foi de 36.835 no ano 2000, 43.284 no ano 2008, e passou para 58.199 no ano 2018.



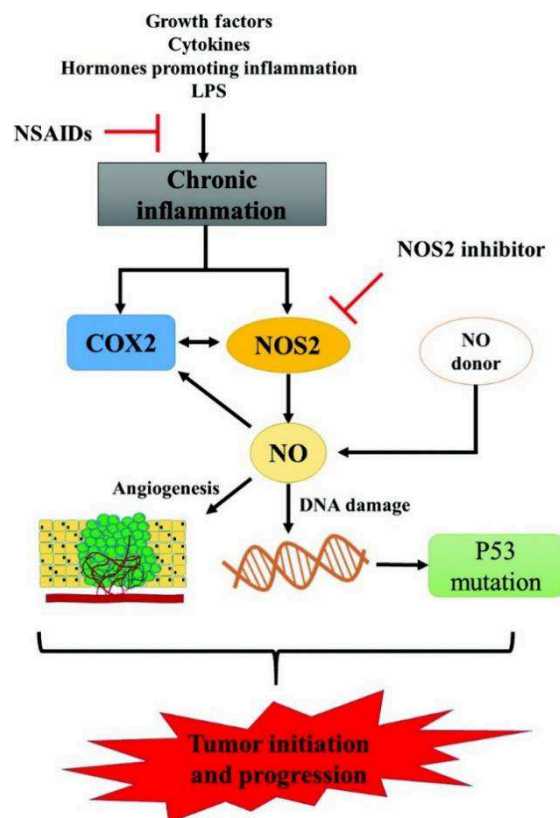
**Gráfico 2.** Incidência e mortalidade dos câncros mais frequentes em Portugal em 2018, considerando ambos os sexos, todas as idades (Fonte IARC) (“Câncer em Portugal,” 2018)

Desde o ano 2000 até ao 2018 de acordo com a IARC, o número de novos casos de cancro em Portugal, excluindo os câncros de pele não melanomas, foi de 36.835 no ano 2000, 43.284 no ano 2008, e passou para 58.199 no ano 2018. Em Portugal os diferentes tipos de câncros são semelhantes a outros países (“Câncer em Portugal,” 2018).

A carcinogénese caracteriza-se por uma série de mutações que induzem a processos de crescimento desregulados em células ou tecidos multicelulares, conduzindo ao aparecimento do cancro (Tennant, 2019).

A enzima COX-1 é expressa na maioria das células, enquanto que a COX-2 é induzida após a estimulação de endotoxinas bacterianas, LPS, citocinas, fatores de crescimento e hormonas que promovem a inflamação, tornando-se um marcador na resposta inflamatória. Vários estudos mostraram que os anti-inflamatórios não-esteróides (NSAIDs), que inibem a COX, podem atrasar ou impedir o aparecimento de diversos câncros destacando-se neste processo a NOS. A inflamação crónica promove o desenvolvimento do NO através da NOS, estando este evento associado à indução neoplásica. O NO e outros ROS podem induzir dano no DNA pela inibição das atividades de reparação do DNA ou pela modificação direta da sua estrutura.

Na maior parte dos tumores humanos ocorrem mutações no gene supressor do tumor (p53). A ativação do p53 induz a expressão de genes que podem interromper o ciclo celular de células danificadas para facilitar a reparação ou a indução da apoptose. A perda da função de p53 pode aumentar a expressão da NOS e contribuir para aumentar a expressão da COX-2 e o crescimento do tumor. A NOS e a COX-2 são reguladas pela via NF- $\kappa$ B e induzidas pelo interferão gama (IFN $\gamma$ ). O NF- $\kappa$ B é considerado o principal fator de transcrição associado à inflamação devido à sua ativação por múltiplas citocinas e agentes patogênicos. A relação entre estas enzimas na inflamação crônica e as suas ações como reguladores da produção do NO neste processo está resumida na Figura 10 (Oliveira et al., 2017).

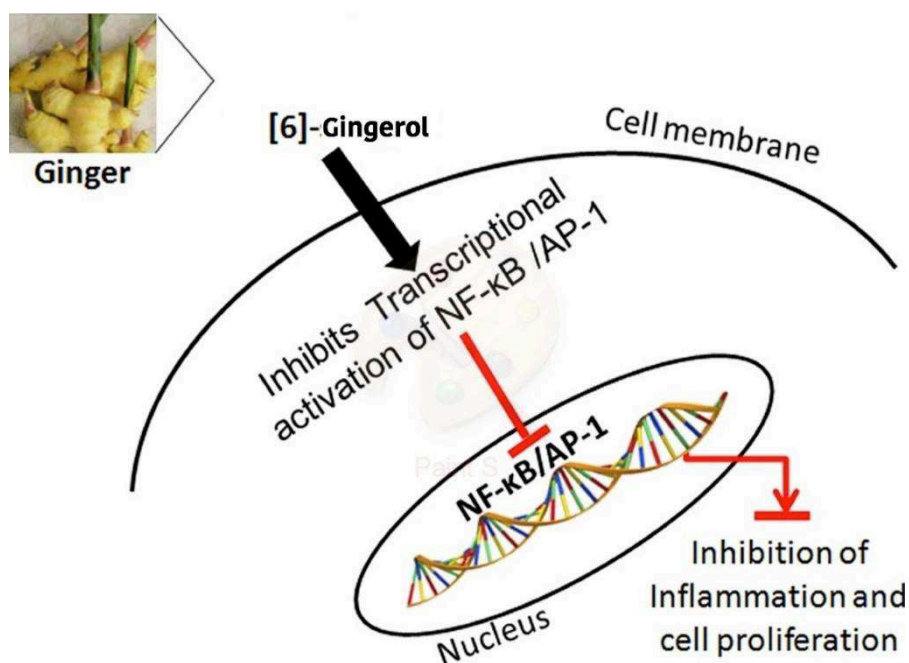


**Figura 10.** Inflamação, NO, óxido nítrico sintases (NOS2) e desenvolvimento tumoral

O NF- $\kappa$ B e a proteína ativadora 1 (AP-1) são um importante fator de transcrição que regulam muitos processos biológicos e patológicos, como inflamação e proliferação celular, implicados na progressão do cancro (Annamalai & Suresh, 2018).

Para além do cancro a desregulação do NF- $\kappa$ B tem sido associada à inflamação e a doenças autoimunes, ao choque séptico, à infeção viral e ao desenvolvimento

imunológico inadequado. O [6]-gingerol, considerado um importante componente pungente do gengibre, possui a capacidade de inibir a ativação transcricional do NF- $\kappa$ B ou o processo de ativação AP-1. O NF- $\kappa$ B é uma família de dímeros de proteínas que se ligam a uma sequência comum no DNA e que podem ser inibidos por um ou mais passos na via de sinalização, como os sinais que podem ativar a cascata de sinalização NF- $\kappa$ B, a translocação de NF- $\kappa$ B no núcleo e a ligação do DNA dos dímeros. A ativação do AP-1 está ligada à regulação do crescimento, transformação celular, inflamação e à imunidade de resposta inata. Tanto o NF- $\kappa$ B como o AP-1 (Figura 11) dão origem à supressão da proliferação celular e à emissão de células em direção à apoptose, permitindo a uma regulação positiva desses mecanismos (Aggarwal & Shishodia, 2006).



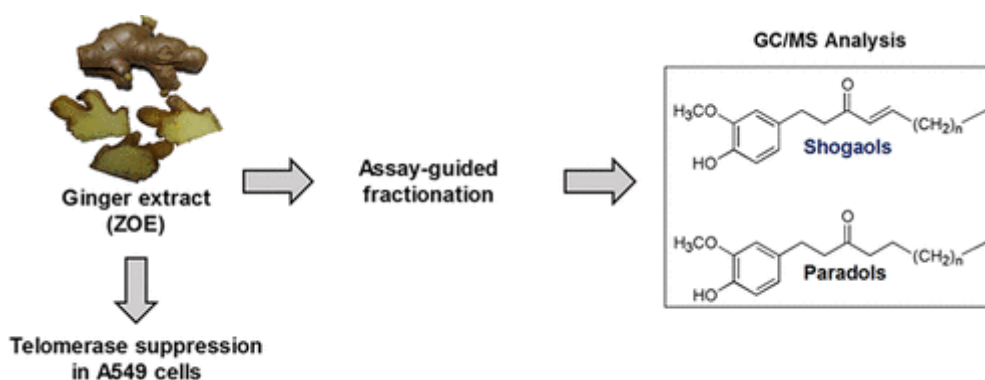
**Figura 11.** Inibição da inflamação e proliferação celular. (Annamalai & Suresh, 2018)

Na procura de alternativas para o tratamento está o uso do gengibre em que o seu componente, 6-gingerol demonstrou ser mais solúvel e como tal mais absorvível, para além de ocasionar um menor efeito neurotóxico. Num estudo realizado, durante 24 h, em diferentes linhas celulares de cancro observou-se uma redução de 13% na viabilidade celular, com uma concentração de 17  $\mu$ M de 6-gingerol em L929 (célula de fibrosarcoma do rato), 25% em HCT15 (célula cancerígena do cólon) e 26% em Raw 264.7 (linha celular de macrófagos de ratos com leucemia). Este estudo mostra que nestas linhas

celulares de cancro, o gengibre apresenta efeitos quimiopreventivos e quimioterápicos (Kumara et al., 2017).

#### 4.1.1. Cancro do Pulmão

O cancro do pulmão é um dos mais incidentes no mundo pelo que se têm realizado vários estudos com o objetivo de analisar a ação do gengibre neste tipo de tumor maligno. Um exemplo é o estudo realizado para verificar se o extrato do gengibre promove a diminuição dos telómeros e o processo natural do envelhecimento ao nível das células epiteliais basais alveolares humanas adenocarcinóticas (A549) do cancro do pulmão. Os telómeros são estruturas especializadas de nucleoproteínas encontradas nas extremidades de todos os cromossomas eucarióticos. Foi descrito que o efeito do extrato bruto de *Zingiber officinale* suprimiu a expressão da transcriptase reversa da telomerase humana (hTERT), o que conduziu a uma redução da atividade da proteína hTERT nas células do cancro do pulmão A549. Para tal, efetuou-se o tratamento destas células com duas doses subcitotóxicas de gengibre (5 e 10 µg/mL) adicionadas ao meio de cultura, com troca do meio fresco a cada 3 dias e subcultivando a cada 6 dias até aos 60 dias. Posteriormente realizou-se o fracionamento pelo ensaio de cromatografia gasosa/análise de espectrometria de massa (GC/MS). Os principais compostos ativos foram o 6-paradol e o 6-shogaol que induziram a diminuição dos telómeros e o processo natural de envelhecimento celular durante o tratamento a longo prazo (Figura 12) (Kaewtunjai et al., 2018).



**Figura 12.** Diminuição dos telómeros e do processo natural de envelhecimento ao nível das células A549 do cancro do pulmão (Kaewtunjai et al., 2018)

### 4.1.2. Cancro da Próstata

Num estudo realizado para investigar as propriedades anticancerígenas das atividades farmacológicas dos componentes do gengibre nas células de cancro da próstata resistentes a docetaxel (PC3R), combinado com um fármaco esteróide *in vitro*, foram isolados o 6-gingerol, 10-gingerol, 4-shogaol, 6-shogaol, 10-shogaol e a 6-desidrogerodiona do gengibre. Os resultados demonstraram que o componente 6-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol e 10-shogaol na concentração de 100 µM durante 24h, inibiram significativamente a proliferação celular, tendo o 6-gingerol, 6-shogaol e 10-shogaol exibido uma atividade semelhante na linha celular do cancro da próstata (PC3) (Liu, Kao, Tseng, Lo, & Chen, 2017).

### 4.1.3. Cancro do Ovário

Também no cancro do ovário se verificou o efeito protetor do gengibre. A realização de um estudo que teve como objetivo avaliar a ação deste, na concentração de 120 mg/ml, na ovotoxicidade induzida por 7,12-dimetilbenz [a] antraceno (DMBA) em ratos fêmeas mostrou que ocorreu uma diminuição do conteúdo proteico dos folículos granulosos e do corpo lúteo, a degeneração do folículo e a diminuição na função do ovário. O DMBA é um produto químico carcinogénico que causa a destruição dos folículos dos ovários, este composto é um hidrocarboneto aromático policíclico que representa uma importante classe de ampla distribuição ambiental responsável pela contaminação através do ar, da água e do solo. A oleorresina da raiz do gengibre contém o [6]-gingerol, o principal componente ativo e o componente de menor quantidade, o [6]-paradol foram capazes de suprimir a proliferação das células cancerígenas do ovário. O NF-kB regula a proliferação celular e a angiogénese, incluindo interleucina-8 (IL-8) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) demonstraram ter uma resposta apoptótica no cancro do ovário. Os resultados deste estudo indicam que o gengibre pode exibir efeitos antineoplásicos através da inibição NF-kB no modelo *in vivo* no cancro de ovário (Ramadan, El-shershaby, Ismail, Farag, & Ramadan, 2009).

## 4.2. Doenças Cardiovasculares

Os distúrbios cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade no mundo, devido ao estilo de vida e à alimentação desequilibrada. A composição química do gengibre desempenha um papel importante na melhoria do perfil lipídico e na capacidade da redução da pressão arterial. Alguns dos componentes do gengibre, como o

[6]-gingerol e [6]-shogaol, têm sido estudados em animais de laboratório devido aos seus efeitos na pressão arterial.

Em 2006, Ansari et al., mostraram que o tratamento com o extrato etanólico do gengibre em isoproterenol em ratos aumentava o teor em antioxidantes endógenos no miocárdio (catalase, superóxido dismutases e glutathione tecidual), diminuía os níveis de marcadoras séricas enzimáticas (lactato desidrogenase, creatinina quinase, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase) e aumentava o teor de peróxidos lipídicos do miocárdio (Butt & Sultan, 2011). O isoproterenol é uma catecolamina sintética e é considerada um dos fatores de risco de doenças cardiovasculares. A auto-oxidação do excesso de catecolaminas resulta na peroxidação que é mediada por radicais livres de fosfolípidos da membrana e, conseqüentemente, provoca alterações na permeabilidade da membrana do miocárdio, devido a uma sobrecarga do cálcio intracelular. O exame histológico, revelou que o extrato etanólico do gengibre exerceu efeitos cardioprotetores significativos em ratos, mantendo as atividades dos marcadores enzimáticos e a preservação cardiovascular. Estes efeitos podem ser devidos às propriedades antioxidantes exibidas pelo gengibre (Amran, Jantan, Dianita, & Buang, 2015).

Para obter evidência de que o *Zingiber officinale* pode ser usado para tratar a aterosclerose, foi realizado um ensaio clínico em ratos que sofriam de hiperlipidemia. Para tal, foram administradas duas doses de 35 mg e 70 mg por kg a metade dos ratos hiperlipidêmicos e a outra metade foi mantida como controle. Os resultados foram comparados com o grupo de ratos que não receberam o gengibre, estes apresentaram um alto teor de lípidos e de colesterol, quando comparados àqueles que receberam a dose do gengibre, pelo que este pode ser usado como agente terapêutico da aterosclerose (Amran et al., 2015).

Vários estudos têm demonstrado que a hiperlipidemia é causa da aterosclerose, doença arterial coronária, angina e enfarte do miocárdio. Num estudo realizado em 80 pacientes do sexo feminino e masculino, com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos, portadores de hiperlipidemia foi testada a ação do gengibre nos parâmetros bioquímicos, colesterol LDL e colesterol total. Para tal os pacientes foram divididos em 2 grupos, os pacientes do grupo 1 (n=40) foram aconselhados a tomar uma dose de 5 g de gengibre a cada refeição, três vezes ao dia, durante 3 meses. Os pacientes do grupo 2 (n=40), constituíram o grupo placebo, pelo que tomaram cápsulas contendo trigo triturado, três vezes ao dia durante 3 meses. Decorridos os 3 meses, verificou-se uma

redução do colesterol LDL para 10,4% e do colesterol total, em pacientes com hiperlipidemia, uma redução de 4,5%. A hiperlipidemia na maioria dos pacientes, pode ocorrer devido à má nutrição, atividade física inadequada e aumento do peso corporal. No final deste trabalho concluiu-se que o gengibre pode ter papel importante na prevenção da aterosclerose, doença arterial coronária e angina, quando tomado em quantidades específicas, uma vez que para além de outros constituintes contem vitamina C, vitamina E e vitamina B3 que atuam como agentes antioxidantes (Qudoos, Nia, Hakro, & Murad, 2016).

### 4.3. Obesidade e Diabetes

A epidemia global de obesidade tornou-se um importante problema de saúde pública no mundo. A obesidade aumenta o risco de inúmeras doenças crônicas, incluindo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, osteoartrite e certos tipos de cancro e, em geral, está associada à elevada morbidade e mortalidade (Ebrahimzadeh Attari, Mahluji, Asghari Jafarabadi, & Ostadrahimi, 2015).

Embora a estratégia mais utilizada no combate à obesidade seja a modulação da alimentação e a prática da atividade física, o uso de determinados agentes fitoterápicos pode constituir um auxiliar interessante nesta missão (Ebrahimzadeh Attari et al., 2015). Para analisar o efeito do gengibre na obesidade, realizou-se um estudo que contou com a participação de 80 mulheres obesas, com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos. Esta amostra foi dividida aleatoriamente em dois grupos: o grupo que recebeu 2 g do gengibre em pó, e o placebo (amido de milho na mesma quantidade) durante 12 semanas. Os níveis séricos de glicose, perfil lipídico, malonildialdeído e a capacidade antioxidante total foram determinadas antes e após a intervenção. No final deste estudo observou-se que o gengibre em pó diminuiu os níveis séricos de glicose, colesterol total e triglicéridos, comparativamente ao placebo, mas o consumo do gengibre não causou qualquer efeito significativo nos níveis séricos de malonildialdeído e na capacidade antioxidante total (Ebrahimzadeh Attari et al., 2015).

As pesquisas realizadas em animais *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o gengibre pode ter efeitos na sensibilidade à insulina. Nos estudos *in vitro* verificou-se que o extrato do gengibre pode aumentar a captação de glicose nos músculos e nas células adiposas. Nos estudos *in vivo* notou-se um aumento nos níveis plasmáticos de insulina, acompanhados por níveis reduzidos de glicose. Num estudo em que foi avaliado o efeito anti-hiperglicemiante do extrato aquoso do gengibre, administrado diariamente por via

oral, durante 30 dias em ratos com indução de DM2 por estreptozotocina, verificou-se um efeito anti-hiperglicêmico, com uma diminuição dos níveis de glicose plasmáticos, após a administração de 500 mg/kg do extrato do gengibre (Lindstedt, 2018).

A obesidade é geralmente acompanhada por níveis elevados de *stress* oxidativo, deficiência na regulação da glicemia, resistência à insulina, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e baixos níveis séricos de HDL. Em pesquisas futuras, o gengibre em doses mais altas e em conjunto com a perda de peso pode alcançar uma maior eficácia. No entanto, podem ser necessários mais ensaios clínicos para explorar a eficácia do gengibre em pessoas obesas (Ebrahimzadeh Attari et al., 2015).

#### 4.4. Artrite Reumatóide

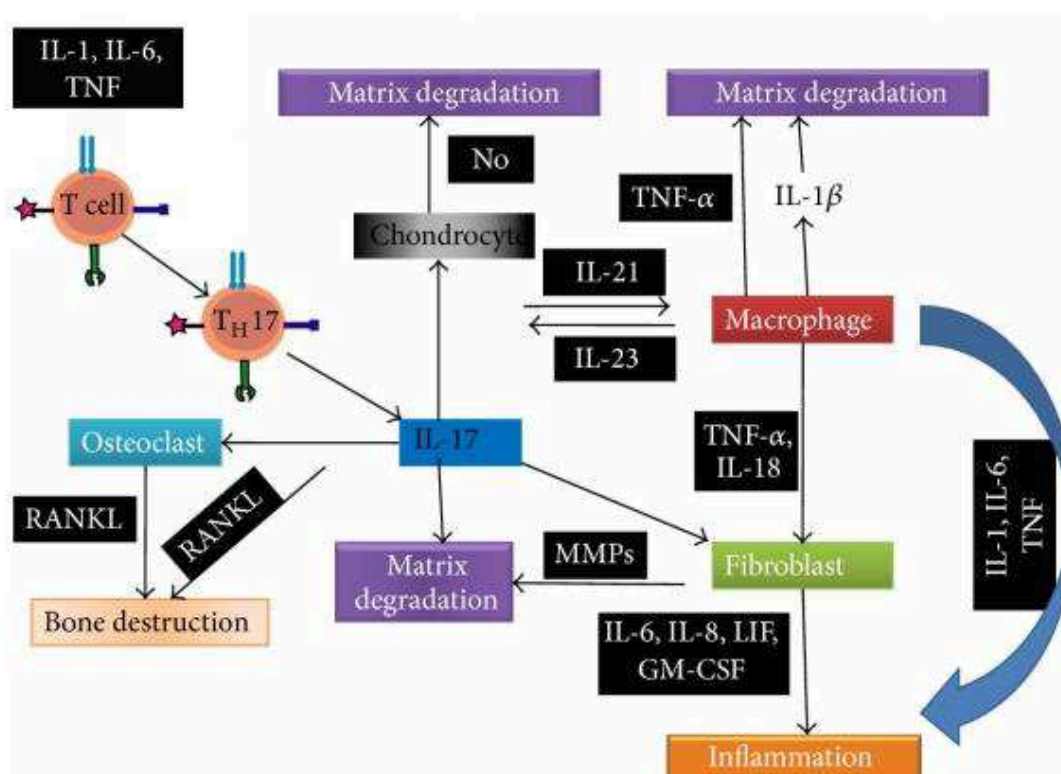
A artrite reumatóide (AR) é uma doença crônica, inflamatória, autoimune que se caracteriza pela inflamação das articulações e pode conduzir à destruição do tecido articular (Figura 13). Entre todas as plantas investigadas, está cientificamente comprovado que o gengibre tem um papel importante na diminuição da dor e da inflamação associadas à artrite reumatóide (Carneiro, 2018).



Figura 13. Artrite reumatoide (Carneiro, 2018)

São vários os estudos que mostram que o gengibre tem uma ação anti-inflamatória. Por exemplo, no estudo realizado Thomson et al, 2002, em animais de laboratório, tratados com extrato aquoso de *Zingiber officinale* por via oral diariamente durante 4 semanas, permitiu verificar que o gengibre reduziu significativamente as concentrações de PGE2, quando administrado em doses elevadas, o que pode possibilitar a redução da inflamação associada à artrite reumatoide (Al-Nahain, Jahan, & Rahmatullah, 2014).

Por outro lado, são vários os mecanismos que podem estar associados à inflamação na artrite reumatoide, não tendo sido ainda definido, de forma clara, um em particular. Tendo como base a pesquisa científica que tem sido levada a cabo na patofisiologia desta doença, parece que ela se desenvolve através de uma complexa cadeia de eventos (Figura 14). O gengibre e os seus constituintes atuam impedindo a destruição óssea e a inflamação (Al-Nahain et al., 2014).



**Figura 14.** Vias patogénicas que conduzem a AR (Al-Nahain et al., 2014)

Para estudar os efeitos protetores dos óleos essenciais isolados do gengibre (OEG), foi induzida uma reação inflamatória em resposta à deposição da parede celular estreptocócica no interior das articulações em ratos fêmeas. Estes modelos de ratos receberam uma única injeção intraperitoneal de veículo (solução salina normal) isolada a partir da parede celular de *Streptococcus pyogenes* do Grupo A. O OEG foi administrado em doses de 28 mg/kg/d e demonstrou ter um maior efeito protetor em conjunto com o extrato bruto do gengibre contendo gingeróis do que na administração isolada de OEG (Funk et al., 2016).

Para além dos compostos químicos abordados anteriormente, o gengibre também contém na sua estrutura química o diarilheptanoide (Figura 15) e a yakuchinona A (Figura

16). O mecanismo de ação destes compostos ativos foi verificado através do efeito inibidor que exercem sobretudo na LOX-5, preparada a partir de células de leucemia basofílica de rato (RBL-1). O diarilheptanoide é constituído por um grupo catecol e mostrou ter uma atividade contra a LOX-5 inibindo a biossíntese dos leucotrienos, enquanto a yakuchinona A foi a mais ativa contra a síntese de prostaglandinas (Kiuchi, Iwakami, Shibuya, Hanaoka, & Sankawa, 1992).

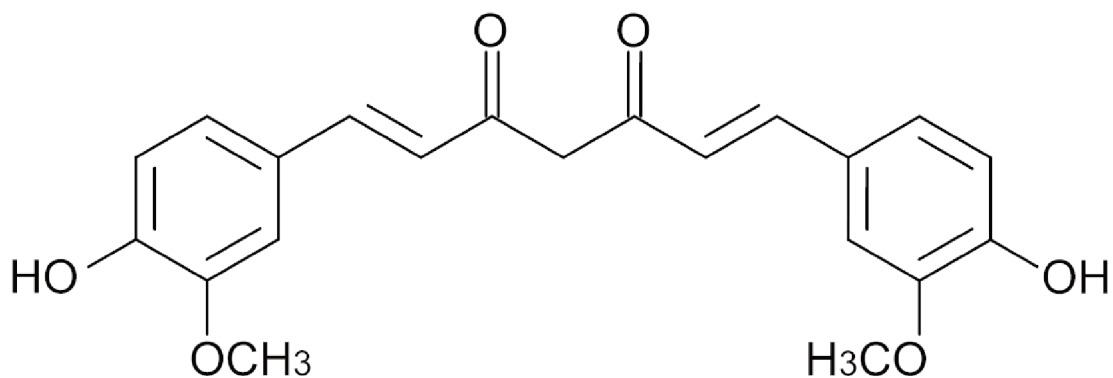


Figura 15. Diarilheptanoide (Al-Nahain et al., 2014)

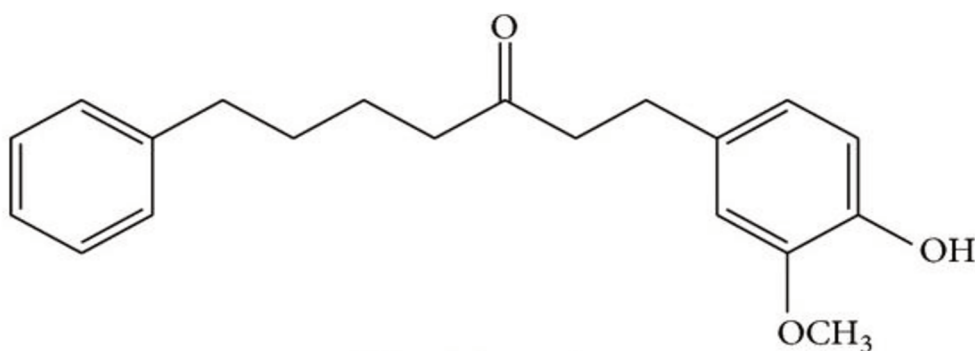


Figura 16. Yakuchinona A. (Al-Nahain et al., 2014)

#### 4.5. Doença Inflamatória Intestinal

Os dois principais fenótipos clínicos da doença inflamatória intestinal são a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU). A DC é uma doença transmural caracterizada por ulcerações profundas que pode afetar o trato gastrointestinal, desde a boca até ao ânus. Em contraste, a CU é uma inflamação contínua e superficial (da mucosa e submucosa) envolvendo o reto e até ao ceco (M. Zhang, Collins, & Merlin, 2016).

Para investigar os efeitos preventivos e terapêuticos do gengibre na colite induzida por ácido acético (AA) em ratos, foi induzida na colite, através de uma irrigação no colón

a 3% de AA, uma administração diária do gengibre a 400 mg/kg durante 5 dias. O gengibre melhorou a colite induzida por AA através das suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Em conclusão, o gengibre é mais eficaz na terapêutica do que na prevenção na colite induzida por AA (Abd Allah, Makboul, & Mohamed, 2016).

O dextrano sulfato de sódio (DSS), um solúvel em água, polissacárido sulfatado carregado negativamente com peso molecular altamente variável que varia de 5 a 1400 kDa, é induzido para dar origem a uma colite no rato por ter características morfológicas e histológicas semelhantes para CU aguda e crónica em humanos. O objetivo do estudo é investigar se o shogaol tem um efeito protetor na colite induzida por DSS em comparação com 6-tioguanina (6-TG), uma quimioterapia imunossupressora que é usada na terapia da CU. Os resultados deste estudo revelaram que shogaol tem efeitos terapêuticos na colite induzida por DSS em ratos e que o efeito terapêutico do shogaol, de peso corporal de 40 mg/kg, tem uma maior eficácia do que no tratamento quimioterapêutico 6-TG no tratamento da CU (Hassan & Hassan, 2018).

#### 4.6. Asma

A prevalência de asma tem aumentado constantemente nos últimos anos e é caracterizada por broncoconstrição e inflamação das vias aéreas (Townsend et al., 2013).



Figura 17. Asma e o gengibre (Mercola, 2013)

Os protocolos atuais do tratamento da asma alérgica, como os glicocorticosteróides inalatórios, suprimem a inflamação e reduzem o inchaço do revestimento das vias aéreas (A. M. Khan, Shahzad, Raza Asim, Imran, & Shabbir, 2015).

Os glicocorticosteróides, são o tratamento anti-inflamatório mais importante para a asma alérgica, são inespecíficos nas suas ações e a sua utilização produz muitos efeitos

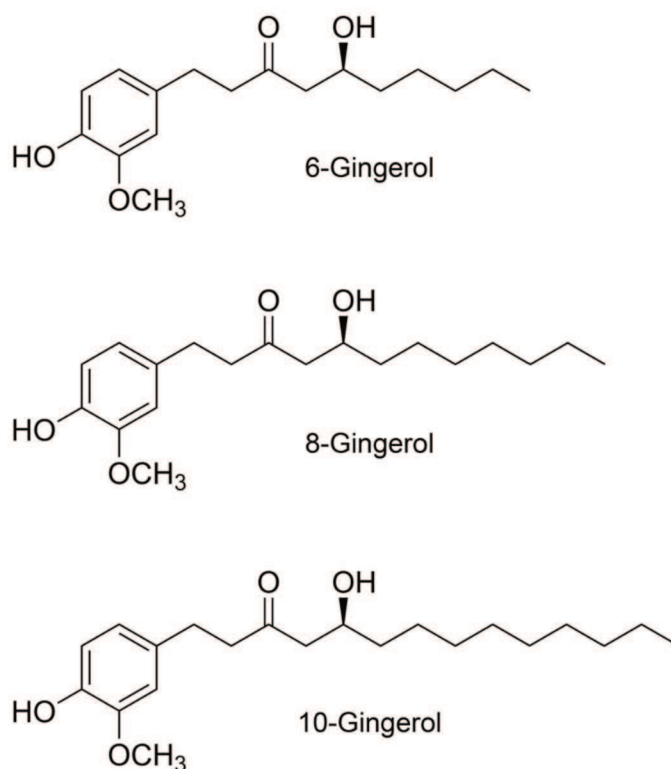
colaterais, como supressão adrenal, a diminuição do metabolismo ósseo e a diminuição do crescimento em crianças (A. M. Khan et al., 2015).

O gengibre tem sido estudado devido à sua atividade imunossupressora como um potencial tratamento da asma alérgica (AL), como mostra o estudo realizado em 50 ratos divididos por 5 grupos. Dois dos grupos constituíram o controlo positivo e negativo, ao grupo III foi administrado um extrato etanólico de gengibre (AL+500 mg/kg), ao grupo IV um extrato aquoso de gengibre (AL+720 mg/kg) e ao grupo V metilpronisolona (AL+5 mg/kg). Todos os animais foram imunizados nos dias 0 e 14, com uma injeção intraperitoneal de 20 µg de ovalbumina. Foram utilizados os métodos de RT-PCR seguido de gel eletroforese e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para a avaliação dos níveis de expressão de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e níveis de marcadores do tipo T *helper* 2 (Th2) para determinar os níveis de imunoglobulina E (IgE) no soro dos ratos (A. M. Khan et al., 2015). Os extratos de gengibre demonstraram ter um papel imunomodulador, diminuindo a expressão do mRNA e dos níveis de proteína de citocinas do tipo Th2 (IL-4 e IL-5), o que possivelmente levou à redução dos níveis séricos de IgE. Para além disto, os extratos etanólico e aquoso de gengibre reduziram de forma significativa a inflamação das vias aéreas, através da diminuição da infiltração de células inflamatórias nestas vias, nas lesões patológicas, na hiperplasia de células caliciformes, na hipersecreção de muco, no edema com congestão vascular e no número total e diferencial de eosinófilos e neutrófilos no sangue e no fluido de lavagem broncoalveolar, o que poderá ser atribuído à supressão de citocinas mediadas por Th2 (A. M. Khan et al., 2015).

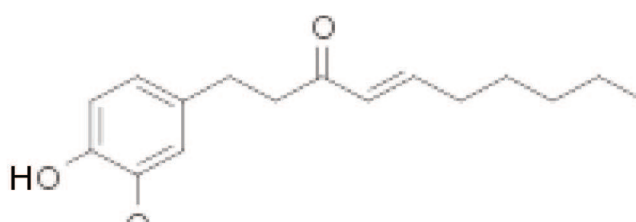
Noutro estudo foram avaliadas as atividades broncoprotetoras do extrato aquoso do gengibre em dois modelos de animais com asma. O estudo foi realizado em duas partes: através do efeito do extrato aquoso do gengibre na indução pela histamina e a outra parte do estudo foi feito através do efeito do gengibre na indução pela acetilcolina. O extrato aquoso do gengibre nas doses de 200, 400 e 800 mg/kg, induzido pela acetilcolina, não exibiu nenhum efeito broncoprotetor, o que indica que o extrato aquoso do gengibre pode ter uma atividade anti-histamínica, mas sem atividade antimuscarínica. O extrato aquoso do gengibre em todas as doses estudadas (exceto 200 mg/kg), apresentou um aumento no tempo de exposição contra o broncoespasmo induzido pela histamina (Samal, Sahu, Biswal, & Rath, 2018).

## 5. Farmacocinética do gengibre e dos seus principais componentes

Existe uma informação crescente sobre a farmacocinética e metabolismo do gengibre e dos seus componentes. Realizou-se, assim um ensaio clínico *in vivo* com os componentes fitoquímicos do 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol (Figura 18) e 6-shogaol (Figura 19), para avaliar a farmacocinética e tolerabilidade do extrato do gengibre nos tecidos e no plasma. Os resultados demonstraram que dos ingredientes ativos 6-gingerol, 6-shogaol, 8-gingerol, 10-gingerol foram absorvidos rapidamente no sistema circulatório (L.-L. Li et al., 2019).



**Figura 18.** Estrutura química do 6-Gingerol, 8-Gingerol e 10-Gingerol (Jude et al., 2017)



**Figura 19.** Estrutura química do 6-Shogaol (Jude et al., 2017)

Nos estudos farmacocinéticos após administração oral de oleoresina do gengibre, foi desenvolvido um método para a quantificação simultânea do [6]-, [8]- e [10]-gingerol e [6]-shogaol no plasma de ratos. Os pesquisadores identificaram um glucuronídeo do [6]-gingerol após a hidrólise da  $\beta$ -glucuronidase (Bode & Dong, 2011).

Quando o 6-gingerol, numa concentração de 50 mg/kg, foi administrado por via oral apenas em ratos, aproximadamente 48% do gingerol foi excretado na bile como (S)-6-gingerol-4-O $\beta$ -glucuronido em 60 horas e 16% foi excretado urina. Na incubação *in vitro*, o 6-gingerol existente no fígado do rato gerou glicuronídeo 6-gingerol e outros dois metabólitos, [6]-gingerdiol e 9-hidroxi-[6]-gingerol. Da mesma forma, com 78,5% de [6]-shogaol foi excretado na bile como metabólito mais de 48 horas após a administração. A C<sub>max</sub> do [6]-gingerol foi observado na maioria dos tecidos aos 30 minutos; o mais alto valor foi de 534  $\mu$ g/g no estômago, seguido de 294  $\mu$ g/g no intestino. Na avaliação clínica em voluntários humanos receberam uma dose 100 mg a 2 g do extrato do gengibre, não se detetou formas livres de gingeróis e shogaóis no plasma, mas estes eram encontrados como os conjugados glicuronídeo e sulfato. Assim, pode-se concluir que gingeróis e shogaóis são rapidamente absorvidos em animais e humanos e se acumulam em vários tecidos e são extensamente metabolizados no corpo (Y. Li, Tran, Duke, & Roufogalis, 2012).

### III. Conclusão

O gengibre é constituído por vários compostos fitoquímicos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como o gingerol e o shogaol, e tem demonstrado ter efeitos anticancerígenos. A sua propriedade antioxidante deve-se também a componentes que eliminam os radicais livres produzidos em sistemas biológicos. O gengibre pode ser considerado um agente anti-inflamatório, bloqueando a ativação do NF-kB através da supressão da citocina pró-inflamatória, o TNF- $\alpha$ . O 6-gingerol e o 6-paradol possuem uma forte atividade anti-inflamatória o que irá suprimir a produção de TNF- $\alpha$ . O gengibre pode bloquear um ou mais passos na via de sinalização do NF-kB, como os sinais que ativam a cascata de sinalização do NF-kB, a translocação do NF-kB no núcleo e a ligação do DNA de dímeros, inibindo a atividade do NF-kB e por sua vez inibir o crescimento das células tumorais. A ativação do gene TNF- $\alpha$  permite a libertação de citocinas pró-inflamatórias e permite a ativação da transcrição do NF-kB. A ativação de NF-kB irá ativar a expressão de outras citocinas inflamatórias, como COX-2, LOX-2, outras quimiocinas e iNOS o que resultaria na inflamação e por consequência doença. Vários estudos realizados *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado haver uma associação entre o seu consumo e a redução de várias doenças crónicas, como alguns tipos de cancro, doenças cardiovasculares, diabetes, artrite reumatóide, trato gastrointestinal e a asma. Pode-se concluir que embora os compostos fitoquímicos possuam um efeito protetor contra várias doenças, como os gingeróis, shogaóis e paradóis, as evidências científicas parecem sugerir que o gengibre tem efeitos anti-inflamatórios tanto *in vitro* quanto *in vivo*, mas os dados que apoiam que o gengibre é um agente anti-inflamatório eficaz ainda são contraditórios e incompletos, pelo que há a necessidade de se continuar a desenvolver mais estudos, nomeadamente em humanos.



#### IV. Bibliografia

- Abd Allah, E. S. H., Makboul, R., & Mohamed, A. O. (2016). Role of serotonin and nuclear factor-kappa B in the ameliorative effect of ginger on acetic acid-induced colitis. *Pathophysiology*, 23(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.12.001>
- Aggarwal, B. B., & Shishodia, S. (2006). Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochemical Pharmacology*, 71(10), 1397–1421. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.02.009>
- Akbari, A., Nasiri, K., Heydari, M., Mosavat, S. H., & Iraj, A. (2017). The Protective Effect of Hydroalcoholic Extract of *Zingiber officinale* Roscoe (Ginger) on Ethanol-Induced Reproductive Toxicity in Male Rats. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(4), 609–617. <https://doi.org/10.1177/2156587216687696>
- Akinyemi, A. J., Ademiluyi, A. O., & Oboh, G. (2014). Inhibition of Angiotensin-1-Converting Enzyme Activity by Two Varieties of Ginger ( *Zingiber officinale* ) in Rats Fed a High Cholesterol Diet. *Journal of Medicinal Food*, 17(3), 317–323. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0264>
- Al-Nahain, A., Jahan, R., & Rahmatullah, M. (2014). *Zingiber officinale* : A Potential Plant against Rheumatoid Arthritis. *Arthritis*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/159089>
- Ali, B. H., Blunden, G., Tanira, M. O., & Nemmar, A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 409–420. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.085>
- Amran, A. Z., Jantan, I., Dianita, R., & Buang, F. (2015). Protective effects of the standardized extract of *Zingiber officinale* on myocardium against isoproterenol-induced biochemical and histopathological alterations in rats. *Pharmaceutical Biology*, 53(12), 1795–1802. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1008147>
- Annamalai, G., & Suresh, K. (2018). [6]-Shogaol attenuates inflammation, cell proliferation via modulate NF- $\kappa$ B and AP-1 oncogenic signaling in 7,12-

- dimethylbenz[a]anthracene induced oral carcinogenesis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 98(November 2017), 484–490. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.009>
- Bhattacharya, S. (2014). *Reactive Oxygen Species and Cellular Defense System*. (V. Rani & U. Yada, Eds.).
- Bode, A. M., & Dong, Z. (2011). Chapter 7 The Amazing and Mighty Ginger. In *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition.
- Butt, M. S., & Sultan, M. T. (2011). Ginger and its Health Claims: Molecular Aspects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(5), 383–393. <https://doi.org/10.1080/10408391003624848>
- Cancro em Portugal. (2018). Retrieved from <https://www.cancronafamilia.org/pt/cancer-biology/disease-numbers/cancro-em-portugal/>
- Carneiro, V. (2018). Os 27 Remédios Caseiros Para Artrite Reumatoide! Retrieved from <https://www.receitascaseiras.blog.br/remedios-caseiros-para-artrite-reumatoide/>
- Carvalho, W. A., Carvalho, R. D. S., & Rios-Santos, F. (2004). Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 54(3), 448–464. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942004000300017>
- Dhanik, J., Arya, N., & Nand, V. (2017). A Review on Zingiber officinale. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 6(3), 174–184. Retrieved from <http://www.phytojournal.com/archives/2017/vol6issue3/PartC/6-2-17-350.pdf>
- Ebrahimzadeh Attari, V., Mahluji, S., Asghari Jafarabadi, M., & Ostadrahimi, A. (2015). Effects of Supplementation with Ginger (Zingiber officinale Roscoe) on Serum Glucose, Lipid Profile and Oxidative Stress in Obese Women: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pharmaceutical Sciences*, 21(4), 184–191. <https://doi.org/10.15171/PS.2015.35>
- Fatias de Gengibre. (2017). Retrieved from [https://pt.pngtree.com/freepng/sliced-ginger\\_1818871.html](https://pt.pngtree.com/freepng/sliced-ginger_1818871.html)
- Folorunso Solomon, T., & Adenuga Korede, M. (2013). An analysis of technical efficiency of ginger crop production in Jaba local government area , Kaduna State ,

- Nigeria. *Advances in Applied Sciences Research*, 4(5), 85–90.
- Funk, J. L., Frye, J. B., Oyarzo, J. N., Chen, J., Zhang, H., & Timmermann, B. N. (2016). Anti-inflammatory effects of the essential oils of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in experimental rheumatoid arthritis. *PharmaNutrition*, 4(3), 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2016.02.004>
- Grzanna, R., Lindmark, L., & Frondoza, C. G. (2005). Ginger—An Herbal Medicinal Product with Broad Anti-Inflammatory Actions. *Journal of Medicinal Food*, 8(2), 125–132. <https://doi.org/10.1089/jmf.2005.8.125>
- Hassan, S. M. A., & Hassan, A. H. (2018). The possibility of using shogaol for treatment of ulcerative colitis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(9), 943–949.
- Higa, L. (2017). Anti-inflammatories: Sort Out Your Many Steroids and NSAIDs. *Review of Optometry*. Retrieved from <https://www.reviewofoptometry.com/article/antiinflammatories-sort-out-your-many-steroids-and-nsaids>
- Ho, S.-C., & Su, M.-S. (2016). Optimized Heat Treatment Enhances the Anti-Inflammatory Capacity of Ginger. *International Journal of Food Properties*, 19(8), 1884–1898. <https://doi.org/10.1080/10942912.2015.1084633>
- Jude, S., Gopi, S., Varma, K., & Jude, S. (2017). Study on temperature dependent conversion of active components of ginger. *International Journal of Pharma Sciences*, 6(1), 1344–1347.
- Justo, O. ., Gabriel, D. ., Simioni, P. ., Tamashiro, W. S. ., Rosa, P. T. ., & Moraes, A. . (n.d.). Anti-Inflammatory Effects of Ginger and Rosemary Extracts Obtained By Supercritical Fluid Technology, 1, 1–6.
- Kaewtunjai, N., Wongpoomchai, R., Imsumran, A., Pompimon, W., Athipornchai, A., Suksamrarn, A., ... Tuntiwechapikul, W. (2018). Ginger Extract Promotes Telomere Shortening and Cellular Senescence in A549 Lung Cancer Cells. *ACS Omega*, 3(12), 18572–18581. research-article. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02853>
- Kant, M. R., Jonckheere, W., Knegt, B., Lemos, F., Liu, J., Schimmel, B. C. J., ... Alba, J. M. (2015). Mechanisms and ecological consequences of plant defence induction and suppression in herbivore communities. *Annals of Botany*, 115(7), 1015–1051.

<https://doi.org/10.1093/aob/mcv054>

- Karunakaran, R., Hassan, N. A., A, U. S., & Aye, K. M. (2017). ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF ZINGIBER OFFICINALE ON SPRAGUE DAWLEY RATS. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(3), 353. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16251>
- Khan, A. M., Shahzad, M., Raza Asim, M. B., Imran, M., & Shabbir, A. (2015). Zingiber officinale ameliorates allergic asthma via suppression of Th2-mediated immune response. *Pharmaceutical Biology*, 53(3), 359–367. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.920396>
- Khan, T. A., & Mohammad, F. (2011). Role of secondary metabolites in defense mechanisms of plants. *Biology and Medicine*, 3(2), 232–249.
- Kiuchi, F., Iwakami, S., Shibuya, M., Hanaoka, F., & Sankawa, U. (1992). Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 40(2), 387–91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1606634>
- Kumara, M., Shylajab, M. ., & Babu, T. (2017). 6-Gingerol is the most Potent Anticancerous Compound in Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.). *Journal of Developing Drugs*, 06(01), 6–11. <https://doi.org/10.4172/2329-6631.1000167>
- Lee, H. Y., Park, S. H., Lee, M., Kim, H.-J., Ryu, S. Y., Kim, N. D., ... Kim, Y. (2012). 1-Dehydro-[10]-gingerdione from ginger inhibits IKK $\beta$  activity for NF- $\kappa$ B activation and suppresses NF- $\kappa$ B-regulated expression of inflammatory genes. *British Journal of Pharmacology*, 167(1), 128–140. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01980.x>
- Li, L.-L., Cui, Y., Guo, X.-H., Ma, K., Tian, P., Feng, J., & Wang, J.-M. (2019). Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Gingerols and Shogaols from Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) in Rats by UPLC–Q-Exactive–HRMS. *Molecules*, 24(3), 512. <https://doi.org/10.3390/molecules24030512>
- Li, Y., Tran, V. H., Duke, C. C., & Roufogalis, B. D. (2012). Preventive and Protective Properties of *Zingiber officinale* (Ginger) in Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, and Associated Lipid and Other Metabolic Disorders: A Brief Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–10.

<https://doi.org/10.1155/2012/516870>

- Lindstedt, I. (2018). Ginger and Diabetes: A Mini-Review. *Archives of General Internal Medicine*, 2(2), 29–33. Retrieved from <http://www.alliedacademies.org/articles/ginger-and-diabetes-a-minireview-9959.html>
- Liu, C.-M., Kao, C.-L., Tseng, Y.-T., Lo, Y.-C., & Chen, C.-Y. (2017). Ginger Phytochemicals Inhibit Cell Growth and Modulate Drug Resistance Factors in Docetaxel Resistant Prostate Cancer Cell. *Molecules*, 22(9), 1477. <https://doi.org/10.3390/molecules22091477>
- Lorenzetti, E. R. (2008). *Cultivo de Gengibre. Embrapa*.
- Mashhadi, N., Ghiasvand, R., Askari, G., Hariri, M., Darvishi, L., & Moha, M. (2013). Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Effects of Ginger in Health and Physical Activity: Review of Current Evidence. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(1), 36–42.
- Mekuriya, W., & Mekibib, B. (2018). Review on the Medicinal Values of Ginger for Human and Animal Ailments. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 9(2), 9–12. <https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000519>
- Mercola. (2013). Ginger May Benefit Patients with Asthma. Retrieved from <https://articles.mercola.com/sites/articles/archive/2013/11/04/ginger-benefits.aspx>
- Morgan, H. W. . (2016). Ginger (*Zingiber officinale*). Retrieved February 19, 2019, from <https://chempics.wordpress.com/2016/09/02/ginger/>
- Needleman, P., & Manning, P. T. (1999). Interactions between the inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) pathways: implications for therapeutic intervention in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 7(4), 367–370. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0237>
- Oliveira, G. A., Cheng, R. Y. S., Ridnour, L. A., Basudhar, D., Somasundaram, V., McVicar, D. W., ... Wink, D. A. (2017). Inducible Nitric Oxide Synthase in the Carcinogenesis of Gastrointestinal Cancers. *Antioxidants & Redox Signaling*, 26(18), 1059–1077. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6850>
- Prasannath, K. (2017). Plant defense-related enzymes against pathogens: a review.

- AGRIEAST: *Journal of Agricultural Sciences*, 11(1), 38.  
<https://doi.org/10.4038/agrieast.v11i1.33>
- Qudoos, A., Nia, K., Hakro, S., & Murad, S. (2016). SINGLE BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY ON COMPARISON OF EFFECTS OF ZINGIBER OFFICINALE BEFORE AND AFTER TREATMENT IN HYPERLIPIDEMIA. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6(3), 90–92.  
<https://doi.org/10.22270/jddt.v6i3.1239>
- Rahmani, A. H., Al Shabrmi, F. M., & Aly, S. M. (2014). Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 6(2), 125–136.
- Ramadan, M. M., El-shershaby, E. M., Ismail, M. F., Farag, S. A. M., & Ramadan, M. M. (2009). THE PROTECTIVE EFFECT OF GINGER ON OVOTOXICITY INDUCED BY 7, 12- DIMETHYLBENZ [ A ] ANTHRACENE ( DMBA ) IN RAT. *The Egyptian Society of Experimental Biology*, 5, 227–233.
- Rashid War, A., Kumar Taggar, G., Hussain, B., Sachdeva Taggar, M., Nair, R. M., & Sharma, H. C. (2018). Plant Defense Against Herbivory and Insect Adaptations. *AoB PLANTS*, 1–19. <https://doi.org/10.1093/aobpla/ply037>
- Ravindran, P. ., & Nirmal Babu, K. (2004). *Ginger: The Genus Zingiber*. (C. Press, Ed.) (1<sup>a</sup>).
- Romeiras, M. M., Duarte, M. C., Indjai, B., & Catarino, L. (2012). Medicinal Plants Used to Treat Neurological Disorders in West Africa: A Case Study with Guinea-Bissau Flora. *American Journal of Plant Sciences*, 3, 1028–1036.  
<https://doi.org/10.4236/ajps.2012.327122>
- S Gad, S. (2018). Effect of Ginger as Anti-Inflammatory Agent on Serum Nitric Oxide, Tumor Necrotic Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and Interleukin 4 (IL-4) in Albino Rats with Carrageenan Induced Paw Edema. *Virology & Immunology Journal*, 2(8), 1–15.  
<https://doi.org/10.23880/VIJ-16000179>
- Samal, S., Sahu, Y. P., Biswal, S. B., & Rath, B. (2018). Bronchoprotective effect of *Zingiber officinale* roscoe (Ginger) in guinea pigs. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(9), 1701. <https://doi.org/10.18203/2319->

2003.ijbcp20183474

- Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, A. M. (2015). Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry*, *117*, 554–568. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.07.012>
- Shahid, M., & Hussain, F. (2012). Chemical Composition and Mineral Contents of *Zingiber officinale* and *Alpinia allughas* ( Zingiberaceae ) Rhizomes. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, *2*, 101–104.
- Sharifi-Rad, M., Varoni, E., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Matthews, K., Ayatollahi, S., ... Rigano, D. (2017). Plants of the Genus *Zingiber* as a Source of Bioactive Phytochemicals: From Tradition to Pharmacy. *Molecules*, *22*(12), 2145. <https://doi.org/10.3390/molecules22122145>
- Sharma, V., Singh, A., & Thakur, V. (2015). GINGER: PHARMACOTHERAPEUTIC SIGNIFICANCE AS AN ANTIINFLAMMATORY DRUG. *European Journal of Molecular Biology and Biochemistry*, *2*(4), 153–159.
- Tennant, R. W. (2019). Mutagens and carcinogens. *McGraw-Hill Education*.
- Townsend, E. A., Siviski, M. E., Zhang, Y., Xu, C., Hoonjan, B., & Emala, C. W. (2013). Effects of Ginger and Its Constituents on Airway Smooth Muscle Relaxation and Calcium Regulation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *48*(2), 157–163. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0231OC>
- Ujang, Z., Nordin, N. I., & Subramaniam, T. (2015). GINGER SPECIES AND THEIR TRADITIONAL USES IN MODERN APPLICATIONS. *Journal of Industrial Technology*, *23*(1), 59–70. <https://doi.org/10.21908/jit.2015.4>
- van Breemen, R. B., Tao, Y., & Li, W. (2011). Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Fitoterapia*, *82*(1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.09.004>
- Wallace, D. (2016). Natural Products as a Source of Anti-Cancer Lead Compounds: Ginger and Breast Cancer. *Journal of Pharmacology & Clinical Research*, *1*(3), 1–6. <https://doi.org/10.19080/jpcr.2016.01.555564>
- Zaman, S. U., & Mirje, M. M. (2014). Evaluation of the anti-inflammatory effect of *Zingiber officinale* (ginger) root in rats. *International Journal of Life Sciences*

*Biotechnology and Pharma Research*, 3(1), 292–298. Retrieved from [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372613138http://sfx.umd.edu/hs?sid=EMBASE&issn=22503137&id=doi:&atitle=Evaluation+of+the+anti-inflammatory+effect+of+Zingiber+officinale+\(ginger\)+root+in+rats&stitle=Int.+J.+Lif](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372613138http://sfx.umd.edu/hs?sid=EMBASE&issn=22503137&id=doi:&atitle=Evaluation+of+the+anti-inflammatory+effect+of+Zingiber+officinale+(ginger)+root+in+rats&stitle=Int.+J.+Lif)

Zhang, F., Thakur, K., Hu, F., Zhang, J.-G., & Wei, Z.-J. (2017). Cross-talk between 10-gingerol and its anti-cancerous potential: a recent update. *Food & Function*, 8(8), 2635–2649. <https://doi.org/10.1039/C7FO00844A>

Zhang, M., Collins, J. F., & Merlin, D. (2016). Do ginger-derived nanoparticles represent an attractive treatment strategy for inflammatory bowel diseases? *Nanomedicine*, 11(23), 3035–3037. <https://doi.org/10.2217/nmm-2016-0353>