

Benefícios do gengibre no controle da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia

Benefits of ginger in the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting

Beneficios del jengibre en el control de náusea y vômito inducidos por la quimioterapia

Dayane Oliveira Borges¹

ORCID: 0000-0002-5976-7658

Karina Alexandra Batista da Silva Freitas¹

ORCID: 0000-0002-3413-8468

Eliana Maria Minicucci¹

ORCID: 0000-0002-4664-6929

Regina Célia Popim¹

ORCID: 0000-0001-8341-1590

¹ Universidade Estadual Paulista. Botucatu, São Paulo, Brasil.

Como citar este artigo:

Borges DO, Freitas KABS, Minicucci EM, Popim RC. Benefits of ginger in the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Rev Bras Enferm. 2020;73(2):e20180903. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0903>

Autor Correspondente:

Dayane Oliveira Borges

E-mail: d.oliveiraborges@yahoo.com.br



EDITOR CHEFE: Dulce Aparecida Barbosa

EDITOR ASSOCIADO: Mitzy Danski

Submissão: 19-11-2018

Aprovação: 19-12-2019

RESUMO

Objetivos: Identificar e discutir evidências científicas dos efeitos do uso do gengibre no manejo da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia. **Métodos:** Trata-se de revisão integrativa baseada no referencial de Ganong. **Resultados:** Foram incluídos 24 estudos, destacando-se 3 categorias temáticas, a saber, 1) ação antiemética do gengibre — foi avaliada a náusea (13 artigos; destes, 9 significativos) e êmese (10 estudos; destes, 6 significativos); 2) ação no controle da náusea (11 artigos; destes, 6 significativos) e vômito (8 artigos; destes, 3 significativos) na fase aguda; 3) ação no controle da náusea (6 artigos; destes, 3 significativos) e vômito (6 artigos; destes, 3 significativos) na fase tardia. Houve divergências dos métodos utilizados. **Considerações finais:** Essa terapia complementar é de baixo custo e fácil acesso, mas não foi encontrada confirmação estatística de sua efetividade no manejo da náusea e vômito em pacientes oncológicos.

Descritores: Náusea; Vômito; Quimioterapia; Gengibre; *Zingiber Officinale*.

ABSTRACT

Objectives: To identify and discuss scientific evidence of the effects of ginger use on the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. **Methods:** This is an integrative review performed by Ganong's reference. **Results:** We included 24 studies, highlighting three thematic categories, namely 1) antiemetic action of ginger — nausea (13 articles; of these, nine significant) and emesis (10 studies; of these, six significant); 2) action in the control of nausea (11 articles; of these, six significant) and vomiting (8 articles; of these, three significant) in the acute phase; 3) action in the control of nausea (6 articles; of these, three significant) and vomiting (6 articles; of these, three significant) in the delayed phase. There were divergences of the methods used. **Final considerations:** This complementary therapy has low cost and easy access, but no statistical confirmation of its effectiveness in the management of nausea and vomiting in cancer patients was found.

Descriptors: Nausea; Vomiting; Chemotherapy; Ginger; *Zingiber Officinale*.

RESUMEN

Objetivos: Identificar y discutir evidencias científicas de los efectos del uso del jengibre en el manejo de la náusea y vomito inducidos por la quimioterapia. **Métodos:** Se trata de revisión integrativa realizada por el referencial Ganong. **Resultados:** Han sido incluidos 24 estudios, destacándose 3 categorías temáticas: 1) acción antiemética del jengibre — ha sido evaluada la náusea (13 artículos [9 significativos]) y emesis (10 estudios [6 significativos]); 2) acción en el control de la náusea (11 artículos [6 significativos]) y vomito (8 artículos [3 significativos]) en la fase aguda; 3) acción en el control de la náusea (6 artículos [3 significativos]) y vomito (6 artículos [3 significativos]) en la fase tardía. Hubo divergencias de los métodos utilizados. **Consideraciones finales:** Esa terapia complementar ha sido de bajo costo y fácil acceso, pero no ha sido encontrada confirmación estadística de su efectividad en el manejo de la náusea y vomito en pacientes oncológicos.

Descriptor: Náusea; Vômitos; Quimioterapia; Jengibre; *Zingiber Officinale*.

INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA)⁽¹⁾, estima-se que 600 mil novos diagnósticos da doença serão realizados em 2018 e 2019, exceto pela neoplasia de pele não melanoma, que deverá apresentar aproximadamente 170 mil novos episódios. Assim, prevê-se uma taxa de 420 mil novos cânceres para o período.

A utilização de complementação nutricional e de tratamentos derivados de plantas fez-se frequente entre pacientes com neoplasia⁽²⁻³⁾. Aproximadamente 80% dos pacientes que resistem ao câncer já consomem suplementos vitamínicos e minerais, enquanto 14% a 32% iniciam o uso de complementos posteriormente ao diagnóstico da neoplasia^(2,4). Essas terapias complementares podem auxiliar no manejo dos efeitos adversos (como náusea, êmese e mucosite) da patologia e do tratamento^(2,5). A área da oncologia integrativa sistematiza o provimento dos tratamentos complementares baseados em evidência associados à terapêutica tradicional da neoplasia. Essas formas de terapia compreendem uma variedade de ações psicológicas e físicas, produtos naturais e alterações no modo de vida⁽⁶⁻⁸⁾.

O gengibre é utilizado há muitos anos como um fármaco para estados gastrointestinais devido aos seus componentes químicos. O rizoma de gengibre tem uma diversidade de elementos bioativos, entre eles, os gingeróis, shogaóis, zingibereno, zingerona e paradol, os quais podem incentivar as secreções orais e gástricas, normalizar a motilidade gastrointestinal, comunicar-se com os receptores 5HT3 e NK1 relacionados ao reflexo da náusea e êmese decorrentes, por exemplo, do tratamento quimioterápico, além de atuar sobre os radicais livres. Porém, pode também causar reações adversas, como dermatite e má digestão, que pode ser confundida com a permanência da náusea⁽²⁾.

Existem autores que observaram que o gengibre pode influenciar no controle da náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia, entretanto divergências nas metodologias empregadas e resultados contraditórios dificultam a convergência das conclusões⁽²⁾. As diferentes evidências na literatura se devem também à avaliação dos sintomas ser realizada em diferentes fases do tratamento, entre elas: antecipatória (antes da realização da quimioterapia), aguda (até 24 horas após a administração do antineoplásico) e tardia (a partir de 24 horas após a aplicação até 4 ou 5 dias posteriores)⁽⁹⁾. Diante desse cenário, pergunta-se: "Qual o efeito do gengibre no controle de náusea e êmese induzidos pela quimioterapia em pacientes em tratamento quimioterápico?" Para responder essa questão, foi proposto este estudo.

OBJETIVOS

Identificar e discutir estudos publicados que avaliaram o efeito do consumo do gengibre para o manejo da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia.

MÉTODOS

Aspectos éticos

Os aspectos éticos e legais foram considerados, visto que foram utilizados manuscritos publicados em periódicos internacionais, e os autores foram referenciados posteriormente à citação.

Desenho, período e local de estudo

Este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura, isto é, uma investigação do conhecimento científico já elaborado acerca de um conteúdo estabelecido. Nessa perspectiva, o método possibilita a síntese de variadas pesquisas divulgadas, proporcionando, assim, conclusões gerais sobre um campo de investigação⁽¹⁰⁾. Foi utilizado Ganong⁽¹¹⁾ como referencial teórico para desenvolver a estratégia de revisão. Além disso, usou-se o Check List Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁽¹²⁾ com o propósito de assegurar a qualidade deste estudo, garantir o desenvolvimento textual detalhado e a concepção do diagrama que distingue as etapas de seleção dos artigos incluídos (Figura 1). A seleção dos artigos foi feita em junho e julho de 2018 na cidade de Botucatu, SP, Brasil.

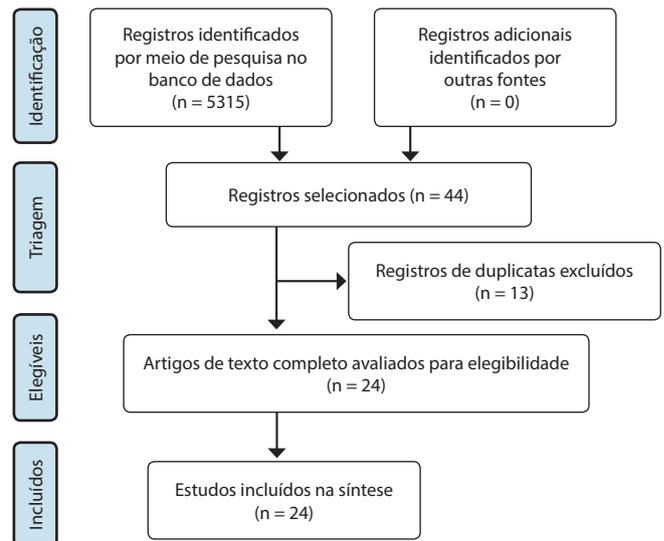


Figura 1 – Diagrama de seleção dos artigos incluídos nesta revisão integrativa, segundo Check List Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 2018⁽¹²⁾

Amostra, critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão consistiram em pesquisas com os descritores presentes no título ou no resumo e que abordassem o efeito do gengibre para controle da náusea e vômito em paciente em tratamento quimioterápico, sem delimitação de tempo de publicação e sem restrição de método de estudo. Foram excluídas investigações que não tivessem o resumo ou o artigo completo disponível; revisões sistemáticas e integrativas; estudos que estivessem em outro idioma que não o inglês, português e espanhol; publicações repetidas; literatura cinzenta, a qual divulga trabalhos não publicados, entre eles resumos de congresso e documentos técnicos; pesquisas que se baseavam em experiência com animais; ou que estivessem em andamento e não utilizassem a administração do gengibre por via oral.

Protocolo do estudo e análise de resultados

Conforme o referencial teórico de Ganong⁽¹¹⁾, foram incluídas as seguintes etapas:

1ª. Etapa: Seleção da pergunta de pesquisa

Foi realizado o reconhecimento do tema, que compreende a ação do gengibre para o manejo da náusea e êmese induzidos pela quimioterapia. Consideraram-se os quatro componentes da estratégia PICO⁽¹³⁾ — Paciente: àqueles em tratamento quimioterápico; Intervenção: uso do gengibre por via oral; Comparação: grupos que não realizaram o uso do gengibre ou que utilizaram placebo; *Outcomes* (desfecho): ação antiemética do gengibre. Com base nisso, foi desenvolvida a pergunta de pesquisa: “Qual o efeito do gengibre no controle de náusea e êmese induzidos pela quimioterapia em pacientes em tratamento quimioterápico?”

Foram selecionados os seguintes termos de busca e suas respectivas combinações em inglês por meio do MeSH (Medical Subject Headings) Database: *chemotherapy* OR *chemotherapies* AND *nausea* AND *vomiting* OR *emesis* AND *ginger* OR *zingiber* AND *officinale* OR *zingiber* AND *officinales*. Por meio dos DeCS (Descritores em Ciência da Saúde), foram usados os seguintes descritores e combinações em português: quimioterapia AND náusea AND vômito OR êmese AND Gengibre OR *Zingiber officinale*. Utilizou-se a forma booleana, AND/OR, para auxiliar a encontrar os estudos da base de dados on-line.

2ª. Etapa: Amostragem

A definição da amostra foi feita em junho e julho de 2018. Para a seleção das publicações, foram utilizados os bancos de dados eletrônicos Embase, National Library of Medicine e Cochrane Library. Com o intuito de manter a qualidade do método da revisão, a seleção dos estudos foi feita por dois avaliadores, de modo autônomo e cego, seguindo os critérios de inclusão e exclusão estipulados. Para isso, os artigos foram analisados inicialmente pelo título e resumo; nos casos em que estes não apresentaram conteúdo suficiente para definir a seleção inicial, foi feita a leitura da íntegra da investigação, e as divergências foram solucionadas por concordâncias entre os autores. A análise crítica dessa amostragem é essencial para avaliar a validade interna da revisão, pois se trata de um indicio para comprovar

a fidedignidade, dimensão e influência de generalização das conclusões da revisão⁽¹¹⁾.

3ª. Etapa: Representação das características da pesquisa

O recolhimento, organização e análise dos dados e síntese do conhecimento foram realizados pela descrição da caracterização das investigações após uma leitura criteriosa do título, resumo e artigo. Assim, com a conclusão dessa etapa, elaborou-se uma tabela em Excel com os estudos pré-selecionados para a revisão integrativa.

4ª. Etapa: Análise dos estudos selecionados

Para a categorização das pesquisas selecionadas, a pesquisadora utilizou um instrumento baseado na matriz de síntese para sintetizar e integrar os resultados das investigações, possibilitando a avaliação isolada de cada artigo, tanto no nível metodológico quanto em relação aos resultados das pesquisas.

5ª. Etapa: Análise e interpretação dos resultados

Para a sumarização das evidências encontradas, foram realizadas leituras, categorização e investigação dos artigos referentes aos objetivos propostos, e os dados foram expressos em tabelas para auxiliar a interpretação.

6ª. Etapa: Relato da revisão

A partir da análise dos dados descritos na matriz de síntese e das tabelas e gráficos gerados, foi realizada a síntese representativa dos artigos selecionados.

RESULTADOS

Foram analisados os títulos e os resumos de 1.798 artigos na Embase, 3.329 na National Library of Medicine; e 188 na Cochrane Library. Destes, atenderam aos critérios de inclusão 24 estudos, sendo realizada leitura na íntegra e sintetização dos dados descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Características dos estudos clínicos selecionados de acordo com a referência, ano/país, delineamento/ número de pacientes, intervenções e desfechos, São Paulo, Brasil, 2019

Referência	Ano/País	Delineamento/Número de pacientes	Intervenções	Desfechos
1 ⁽¹⁴⁾	2017/Irã	Ensaio clínico controlado randomizado, n = 49 mulheres.	Consumo contínuo de 1 grama de gengibre 2 vezes/dia, por 6 ciclos, pelos pacientes em tratamento com platina (carboplatina e paclitaxel).	Não houve diferenças entre o grupo-controle e o grupo-intervenção (p = 0,57).
2 ⁽¹⁵⁾	2017/Austrália	Estudo duplo-cego, randomizado controlado por placebo, n = 51 (19 homens e 32 mulheres).	Dose de 1,2 g de gengibre 4 vezes/dia, por 5 dias, em 3 ciclos, pelos pacientes em quimioterapia com potencial emetogênico de moderado a alto.	Não houve diferença significativa entre o grupo-placebo e o grupo-intervenção (p > 0,05) em relação à náusea e êmese. Também não houve diferenças entre os grupos em relação ao uso do aprepitant (p > 0,05).
3 ⁽¹⁶⁾	2017/Tailândia	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de fase II, n = 96 (21 homens e 75 mulheres).	Consumo de 10 mg de gengibre 2 vezes/dia, por 4 dias, em 4 ciclos, pelos pacientes em quimioterapia com potencial emetogênico de moderado a alto.	A êmese foi inferior no grupo experimental (p < 0,001), similar ao vômito de grau 3 (p = 0,001). A intensidade da náusea foi inferior no grupo experimental (leve, > 17%; moderado, > 39%; e grave, > 34%; p = 0,001).

Continua

Continuação do Quadro1

Referência	Ano/País	Delineamento/Número de pacientes	Intervenções	Desfechos
4 ⁽¹⁷⁾	2016/ Tailândia	Estudo randomizado controlado, duplo-cego, cross-over, n = 34 mulheres.	1 g de gengibre, 2 vezes/dia, por 5 dias, no 2º e 3º ciclos, pelos pacientes em tratamento com adriamicina e ciclofosfamida.	Êmese: p = 0,5. Considerando nível de significância de 5%, não houve diferença estatisticamente significativa no uso de medicamento de resgate.
5 ⁽¹⁸⁾	2017/Itália	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, n = 244 (160 homens e 84 mulheres)	1 g de gengibre, 4 vezes/dia, por 19 ou 27 dias durante 2 ciclos pelos pacientes em tratamento com cisplatina.	No 1º ciclo, média score FLIE no dia 1: p = 0,147. No 2º ciclo, média score FLIE no dia 1: p = 0,675. No 1º ciclo, dia 2: p = 0,782. No 2º ciclo, dia 2: p = 0,733. No 1º ciclo náusea tardia: p = 0,851. No 2º ciclo náusea tardia: p = 0,379. Com isso, ambos os ciclos (1º e 2º) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas considerando nível de significância de 5%.
6 ⁽¹⁹⁾	2016/ Tailândia	Estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo, n = 150 mulheres.	1 g de gengibre, 4 vezes/dia, por 3 dias durante 3 ciclos por pacientes em tratamento com Doxorubicina/ciclofosfamida; ciclofosfamida/Doxorubicina/5-Fluorouracil; Docetaxel/Doxorubicina/ciclofosfamida.	No 1º ciclo náusea: grupo experimental (1,36); grupo-controle (1,46). 2º ciclo náusea: grupo experimental (1,36); grupo-controle (1,32). 3º ciclo náusea: grupo experimental (1,42), grupo-controle (1,37); dessa forma, a náusea foi superior no grupo que utilizou gengibre no 2º e 3º ciclo. Redução da êmese no grupo experimental de 1,4 para 0,71.
7 ⁽²⁰⁾	2016/ Tailândia	Estudo de ensaio clínico, randomizado e duplo-cego, n = 65 mulheres.	1 g de gengibre, 2 vezes/dia, por 10 dias a partir do 2º ciclo.	O gengibre não foi eficaz para o manejo da náusea (p = 0,238), mas demonstrou benefícios na incidência de vômito (p < 0,0001).
8 ⁽²¹⁾	2015/ Turquia	Estudo experimental randomizado e controlado, n = 60 mulheres.	Consumo do gengibre por 3 dias sem demais especificações.	A incidência da êmese e intensidade da náusea foram menores no grupo experimental (p < 0,05). Mas a incidência da náusea não alterou entre os grupos.
9 ⁽²²⁾	2015/ Austrália	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, n = 53.	Consumo de 1,2 g de gengibre, 4 vezes/dia, por 5 dias, pelos pacientes em quimioterapia com potencial emetogênico de moderado a alto.	Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos efeitos adversos (p > 0,05).
10 ⁽²³⁾	2014/ Tailândia	Estudo de ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado, n = 87.	Consumo contínuo de 10 mg de gengibre, 2 vezes/dia, por 4 ciclos, pelos pacientes em quimioterapia com potencial emetogênico de moderado a alto.	Redução significativa da ocorrência da êmese aguda (p = 0,013) e tardia (p < 0,001), náusea aguda (p = 0,002) e tardia (p < 0,001).
11 ⁽²⁴⁾	2013/ Irã	Ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo, n = 80 mulheres.	1 g de gengibre, 4 vezes/dia, por 6 dias.	A incidência e a intensidade da náusea antecipatória foi significativamente inferior no grupo experimental (p = 0,0008 vs. p = 0,0007), da mesma forma na náusea aguda (incidência e intensidade p = 0,0001).
12 ⁽²⁵⁾	2013/ Irã	Ensaio clínico randomizado cruzado (1º ciclo, n = 44; e 2º ciclo, n = 31).	Consumo de 0,25 g de gengibre, 4 vezes/dia, por 2 ciclos, pelos pacientes em tratamento à base de cisplatina.	No 1º ciclo, o gengibre reduziu a intensidade da náusea na 1ª hora em 9%; na 2ª hora, em 18,2%; na 3ª hora, em 13,7%; na 4ª hora, em 22,7%; e, no final de 24 horas, em 27,3%. Em relação ao vômito, no 1º ciclo, houve redução de 9,1% na 1ª hora, 9,1% na 2ª hora, 9,1% na 3ª hora, 4,6% na 4ª hora e 4,7% no final das 24 horas. No 2º ciclo, a intensidade foi menor no grupo-controle. O valor de p em ambos foi > 0,05.
13 ⁽²⁶⁾	2012/ Irã	Ensaio clínico piloto, randomizado, aberto, n = 100 mulheres.	Consumo de 1,5 g de gengibre, 3 vezes/dia, por 4 dias, pelos pacientes em tratamento com docetaxel, epirubicina, ciclofosfamida.	Grupo experimental: diminuição significativa na incidência da náusea no período de 6 a 24 horas pós-quimioterapia (p = 0,04). Nas primeiras 6 horas, no segundo, terceiro e quarto dia pós-quimioterapia, não houve diferença entre os grupos na incidência da náusea, êmese (p > 0,05).
14 ⁽²⁷⁾	2012/ Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, n = 576 (55 homens e 521 mulheres).	Consumo de 0,5 g, 1 g ou 1,5 g de gengibre por 1, 2 ou 3 vezes/dia, por 6 dias durante 3 ciclos.	Grupo experimental: redução da náusea aguda (p = 0,013 vs. 0,003). Houve redução da náusea antecipatória (p < 0,0001). A incidência de êmese em todos os pacientes foi baixa (p = 0,5).
15 ⁽²⁸⁾	2011/Índia	Estudo prospectivo, n = 600 ciclos.	Consumo de 2 g de gengibre por 3 dias.	Todos os pacientes utilizaram o gengibre; destes, 5% apresentaram náusea aguda de moderada a grave, 5% apresentaram êmese aguda moderada a grave, 15% apresentaram náusea e êmese de moderada a grave.
16 ⁽²⁹⁾	2011/Índia	Estudo institucional prospectivo, randomizado, duplo-cego e randomizado, n = 60 (40 homens e 20 mulheres).	Consumo de 1 ou 2 g de gengibre conforme o peso, 5 ou 6 vezes/dia, por 3 dias até 3 ciclos, pelos pacientes em tratamento com cisplatina/doxorubicina.	Náusea aguda moderada a grave foi inferior no grupo experimental (p = 0,003). Êmese aguda moderada a grave foi inferior no grupo experimental (p = 0,002). Náusea tardia moderada a grave foi inferior no grupo experimental (p < 0,001). Êmese tardia de moderada a grave foi inferior no grupo experimental (p = 0,022).

Continua

Continuação do Quadro 1

Referência	Ano/País	Delineamento/Número de pacientes	Intervenções	Desfechos
17 ⁽³⁰⁾	2009/ Estados Unidos	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, de fase II / III, placebo-controlado, n = 644 (64 homens e 580 mulheres).	Consumo de 0,5 g, 1 g ou 1,5 g de gengibre, 3 vezes/dia, por 6 dias durante 3 ciclos.	Grupo experimental: redução da náusea (p = 0,003). Náusea aguda: p < 0,001, redução significativa.
18 ⁽³¹⁾	2009/ Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, n = 162 (40 homens e 122 mulheres).	Consumo de 1 ou 2 g de gengibre, 4 ou 8 vezes/dia, por 3 dias; pelos pacientes em quimioterapia com potencial emetogênico de baixo a alto.	Náusea aguda: sem aprepitant, p = 0,47; com aprepitant, p = 0,55. Náusea tardia: sem aprepitant, p = 0,69; com aprepitant, p = 0,01. Êmese aguda: sem aprepitant, p = 0,61; com aprepitant, p = 0,91. Êmese tardia: sem aprepitant, p = 0,88; com aprepitant, p = 0,77. No grupo experimental com uso de aprepitant, a intensidade da náusea tardia foi maior (p = 0,01). Nas dosagens superiores de gengibre (2 g), houve uma maior incidência de náusea tardia (sem aprepitant, n = 17; com aprepitant, n = 9).
19 ⁽³²⁾	2004/ Tailândia	Ensaio clínico, randomizado, controlado, n = 48 mulheres.	Consumo de 1 g de gengibre, 4 vezes/dia, por 5 dias até o 2º ciclo, pelos pacientes em tratamento à base de cisplatina.	Náusea dia 1: p = 0,875. Náusea dia 2: p = 0,582. Náusea dia 3: p = 0,865. Náusea dia 4: p = 0,294. Náusea dia 5: p = 0,554. Número de dias de náusea – do dia 2 ao dia 5: p = 0,763. Controle da êmese no grupo experimental: p = 0,754. Considerando nível de significância de 5%, os resultados não foram estatisticamente significativos.
20 ⁽³³⁾	2003/Índia	Estudo randomizado, prospectivo, cruzado, duplo-cego, n = 50 (11 homens e 39 mulheres).	Consumo de 1 g de gengibre, 2 vezes/dia, por 3 dias durante 2 ciclos pelos pacientes em tratamento com ciclofosfamida combinada.	Controle completo da náusea: com gengibre (62%), com metoclopramida (58%) e com ondansetron (86%). Controle completo da êmese: com gengibre (68%), com metoclopramida (64%) e com ondansetron (86%).
21 ⁽³⁴⁾	2017/ China	Estudo clínico aleatório, duplo-cego e controlado com placebo, n = 140 (100 homens e 40 mulheres)	Consumo de 0,5 g de gengibre, 2 vezes/dia, por 5 dias pelos pacientes em tratamento com cisplatina.	Não houve diferença significativa entre os grupos experimental e controle na diminuição da incidência e intensidade da náusea e êmese tardia (p > 0,05). Náusea tardia: grupo experimental, 60,6%; grupo-controle, 72,5%. Êmese tardia: grupo experimental, 22,5%; grupo-controle, 26,1%.
22 ⁽³⁵⁾	2012/Irã	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo, n = 80 mulheres.	Consumo de 1 g de gengibre, 4 vezes/dia, por 6 dias pelos pacientes em quimioterapia com potencial emetogênico de baixo a alto.	A incidência da êmese foi inferior no grupo experimental no período antecipatório (p = 0,04), agudo (p = 0,04) e tardio (p = 0,003).
23 ⁽³⁶⁾	2011/Irã	Estudo clínico, randomizado, duplo-cego controlado por placebo e cruzado, n = 36 (26 homens e 10 mulheres).	Consumo de 1 g e gengibre, 4 vezes/dia, por 3 dias durante 2 ciclos pelos pacientes em tratamento com cisplatina.	Controle da êmese: dia 1 (grupo experimental, 42%; grupo-controle 25%), dia 2 (grupo experimental, 25%; grupo-controle, 19%) e dia 3 (grupo experimental, 19%; grupo-controle, 22%). Controle da náusea: dia 1 (p = 0,14), dia 2 (p = 0,31) e dia 3 (p = 0,73), ou seja, p > 0,05.
24 ⁽³⁷⁾	2008/ Estados Unidos	Estudo clínico, randomizado, n = 28.	Sem especificação da dose, 2 vezes/dia, por 3 dias.	Houve redução da incidência e intensidade da náusea tardia no grupo experimental, além da diminuição da utilização de medicamentos antieméticos, mas não foi estatisticamente significativa (p > 0,05).

Nota: FLIE: Functional Living Index Emesis.

Os artigos sobre a temática começaram a ser publicados no ano de 2000, e a distribuição territorial dessas publicações foram mais frequentes no Irã e Tailândia, com 6 investigações em cada.

Conforme o Quadro 1, observa-se que, dos 24 estudos intervencionistas, 3 foram cruzados (*cross-over*). Destes, 1 não conseguiu avaliar a efetividade no uso do gengibre. Dentre os artigos selecionados, 13 estão publicados nas duas bases de dados: Embase e Pubmed. Em relação ao periódico, a maior incidência (n = 4) de publicações sobre a temática durante o período analisado foi na Support Care Cancer, considerada Qualis Capes A2 na área de Enfermagem; consecutivamente, estão: Journal of Clinical Oncology, Integrative Cancer Therapies e Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, com uma incidência de 2 investigações em cada. Ressalta-se que os estudos foram desenvolvidos até a fase II (n = 9), mas foram mais frequentes investigações de fase I (n = 15).

Nos estudos avaliados, foram identificadas três categorias temáticas: 1) ação antiemética do gengibre; 2) sua influência no controle da náusea e vômito na fase aguda (nas primeiras 24 horas após a quimioterapia); 3) sua influência no controle da náusea e vômito na fase tardia (após 24 horas da aplicação do antineoplásico até 4 ou 5 dias posteriores).

Em relação à ação antiemética do gengibre, 13 estudos observaram a ação do gengibre na náusea^(14,16,20-21,23-30,37); destes, 9^(16,23-30) apresentaram resultados significativos considerando nível de significância de 5% (p < 0,001⁽¹⁶⁾; p = 0,002⁽²³⁾; p = 0,0001⁽²⁴⁾; p = 0,04⁽²⁶⁾; p = 0,0003⁽²⁷⁾; p = 0,003⁽²⁹⁻³⁰⁾). Quanto à êmese, 11 investigações^(13,15-16,20-21,23,25,28-29,33,35) descreveram vantagens nessa terapia, sendo que 6 apresentaram resultado com nível de significância menor que 5% (p < 0,001^(16,23); p < 0,0001⁽²⁰⁾; p < 0,05⁽²¹⁾; p = 0,002⁽²⁹⁾; p = 0,04⁽³⁵⁾).

Referente à influência dessa intervenção no controle da náusea e vômito na fase aguda, foram detectadas 11 publicações que analisaram a náusea na fase aguda^(15-16,22-30), entre as quais 8⁽²³⁻³⁰⁾ detectaram vantagens, porém apenas 6 investigações tiveram resultados estatisticamente significativos com $p < 5\%$ ($p = 0,002$ ⁽²³⁾; $p = 0,0001$ ⁽²⁴⁾; $p = 0,04$ ⁽²⁶⁾; $p = 0,0003$ ⁽²⁷⁾; $p = 0,003$ ⁽²⁹⁻³⁰⁾). Referente à êmese, 8 estudos analisaram a etapa aguda^(14,18,21-22,24,27-28,34); destes, 6^(19,23,25,28,34) observaram o efeito terapêutico do gengibre, mas apenas 2 tiveram resultados significativos considerando nível de significância de 5% ($p = 0,002$ ⁽²⁹⁾; $p = 0,04$ ⁽³⁵⁾).

Relativo à influência no controle da náusea e vômito na fase tardia, 6 estudos^(15-16,22-23,28-29) analisaram a náusea tardia, sendo que 4 observaram vantagens no uso do gengibre^(15,22,27-28). Das investigações, 3 tiveram resultados significativos ($p < 0,001$ ^(16,23,29)). Já na êmese, 6 publicações^(15,22-23,28-29,35) avaliaram a fase tardia, sendo que 4^(23,28-29,35) descreveram que o gengibre auxiliou no manejo desse sintoma; destas, 3^(22,28,34) apresentaram resultados significativos ($p < 0,001$ ⁽²³⁾; $p = 0,022$ ⁽²⁹⁾; $p = 0,003$ ⁽³⁵⁾).

A náusea antecipatória foi avaliada em 3 investigações^(24,27,35), das quais 2 demonstraram evidências do efeito benéfico da terapia complementar com o gengibre ($p = 0,0001$ ⁽²⁴⁾ e $p < 0,0001$ ⁽²⁷⁾); e, em 1 estudo, o nível de significância foi maior que 5% ($p = 0,04$ ⁽³⁵⁾).

A ação antiemética do gengibre intercurso foi verificada em duas investigações, nas quais uma observou que o efeito foi vantajoso e a outra não verificou eficácia^(16,25).

As escalas utilizadas para avaliação da incidência e intensidade dos sintomas foram variadas; destas, se destacaram: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)^(16-17,23), *Rhodes Inventory of Nausea, Vomiting and Retching* (INVR)^(15,22,26) e Escala de Edmonton^(16,28-29).

As manifestações adversas foram observadas de forma isolada em seis estudos, que compreenderam: constipação e refluxo^(15,22), azia^(26-27,35), dor de cabeça⁽²⁶⁾, vertigem⁽²⁶⁾, erupção cutânea^(27,36), prurido⁽³⁶⁾, desconforto intestinal⁽³⁶⁾ — os quais podem estar relacionados também à quimioterapia.

As amostras dos estudos eram predominantemente compostas por pessoas do sexo feminino, e a média da faixa etária apresentou variação entre 41 e 59 anos, sendo que apenas 1 estudo⁽²⁸⁾ analisou crianças e jovens entre 9 a 21 anos. Foram publicados 16 estudos com uma amostragem inferior a 100 pacientes.

O tipo de câncer foi abordado em 18 estudos, dos quais 12^(15-17,19-20,22,24,26-27,30,32,35) analisaram a mama; e 4, o pulmão^(18,27,30,34,36). O estágio da patologia foi abordado apenas em 4 estudos^(14,16-18), sendo que, em 2 deles, a fase II apresentou uma maior ocorrência^(14,17).

O protocolo quimioterápico investigado foi exposto por 17 estudos, dos quais 6^(15-16,22-23,31,35) avaliaram aqueles que possuíam potencial emetogênico de moderado a alto, mas sem mencionar os nomes dos fármacos. Já as investigações que especificaram o tratamento, foi mais recorrente o protocolo à base de platina, o qual foi mencionado em sete investigações^(13,17,24,28,31,33,35), vindo em seguida a ciclofosfamida^(17,19,26,33).

Dentre os critérios de exclusão relacionados ao uso de medicamentos concomitantes que poderiam interferir nos resultados, oito estudos consideraram a utilização de anticoagulantes^(18,20,25,27,31,34-36); quatro, a varfarina^(16,20,35-36), e três, a aspirina^(20,35-36). Isso se deve pelo gengibre ter ação anticoagulante.

O uso do composto aprepitant associado ao gengibre foi avaliado em cinco estudos^(15,22,28,31,34), dos quais dois referiram que a combinação interferiu na melhora dos sintomas^(31,34).

Dentro da categoria 1, também foi considerada a dosagem e posologia. Nessa perspectiva, foi observado que a dosagem de 1 g de gengibre por dia foi apresentada em 14 estudos, e a quantidade de cápsulas diversificou conforme a quantidade de miligramas de cada comprimido, sendo mais comumente consumidas 4 vezes (10 artigos) ou 2 vezes (9 publicações) ao dia. A maior parte das investigações referiu que o gengibre em pó em uma dose de 1 g/dia amenizou a náusea clínica de variadas causas^(14,19-20,24,27,29-30,32-33,35). Os períodos de utilização mais analisados foram o de 3 dias (8 investigações) e 5 dias (5 estudos). Dessas publicações, quatro relataram o início da utilização do gengibre três dias antes da quimioterapia; uma o observou cinco dias antes; e as demais, no dia do tratamento. Em todas as investigações em que a terapia complementar iniciou-se nos três e cinco dias anteriores à quimioterapia, foram demonstrados os benefícios do gengibre.

A quantidade de componentes ativos da cápsula foi referida em 7 estudos, os quais especificaram a concentração de gingerol em um intervalo de 1,4% a 5%, sendo que 5% foi a composição mais frequente por ser descrita em 4 artigos. Referente ao shogaol, 4 investigações o utilizaram na proporção entre 0,00112 a 0,0085, e a dosagem 0,00092 ocorreu de forma repetida em 2 artigos. Com isso, observa-se a divergência nos estudos na formulação da cápsula, de modo que não é possível comparar os resultados em relação à biodisponibilidade dessa terapia complementar. Apenas quatro estudos descreveram que foi realizado teste de validação do teor dos componentes ativos da cápsula; destes, três especificaram que foi feito o teste por cromatografia líquida de alta eficiência^(15,22,26,31).

DISCUSSÃO

Os estudos de revisão não foram incluídos neste manuscrito, porém, na literatura, observa-se que, na primeira investigação com esse tipo de delineamento, publicada em 2000, concluiu-se que os dados clínicos analisados foram insuficientes para obter evidências categóricas, mas destacou-se que o gengibre é um potencial fármaco natural antiemético⁽³⁸⁾. Esse resultado condiz com o que foi encontrado nos resultados dos primeiros ensaios clínicos publicados. Novas revisões foram realizadas apenas em 2012, ou seja, após mais de uma década, e os resultados foram contraditórios, não sendo possível comprovar benefícios estatisticamente significativos da ação do gengibre⁽³⁹⁻⁴²⁾. Porém a partir de 2013, os benefícios do gengibre começaram a ser confirmados; e, de 2015 até 2018, divulgaram-se revisões nas quais foram observadas as vantagens dessa terapia integrativa conforme avaliação de diferentes metodologias⁽⁴³⁻⁴⁷⁾.

No Brasil, desde 2016, há a Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, na qual apresentam-se diretrizes para seu manejo, produção, cultivo, comercialização, monitoramento, estratégias de comunicação, recursos humanos, qualificação, validações, definição de conceitos, entre outros. Assim, essas diretrizes possibilitam a produção de equipamentos e tecnologias fundamentais para a garantia e controle de qualidade, fomento do sistema de produção e criação de métodos de monitoramento e análise de inclusão de tecnologia⁽⁴⁸⁾.

Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretrizes de monitorização e farmacovigilância de plantas medicinais em 2003, nas quais recomenda a inclusão

de plantas medicinais, medicina tradicional e complementar; define conceitos; aborda erros de medicação, eficácia, excesso e combinações de fármacos e interações; reconhece as reações adversas e métodos de prevenção; estima os riscos e prevenção de eventos. Tal material tem como propósito apoiar os países membros na qualificação em farmacovigilância; inserir plantas no Sistema Internacional de Farmacovigilância; padronizar os termos e classificações; incentivar e consolidar trocas internacionais de informações e instruções seguras entre os centros; e viabilizar a segurança. Esses tipos de política evitam a introdução intencional ou acidental de componentes proibidos ou restritos, a modificação dos constituintes, a contaminação com substâncias tóxicas e a declaração inadequada entre o teor declarado e o real⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾.

Todavia, observa-se que, na literatura, não há divulgação de dados referentes a formulação, métodos de extração, controle de qualidade e validação, os quais podem interferir na biodisponibilidade dos componentes ativos derivados do gengibre. Apenas quatro estudos citaram o teste de validação do teor dos componentes ativos da cápsula^(15,22,26,31), sendo que essa falta de controle de qualidade pode interferir na comprovação da evidência.

Nesse contexto, a ação antiemética e anti-inflamatória do gengibre é relacionada aos seus componentes bioativos, entre eles o gingerol e o shogaol, os quais possuem ação do manejo da náusea e êmese, da temperatura corporal, tosse, inflamações e pressão arterial sistêmica⁽¹⁴⁾. Assim, reforça a necessidade de padronização da dose dos componentes bioativos do gengibre na composição das cápsulas concomitantemente ao controle de qualidade.

Em tal cenário, foi demonstrada a efetividade do gengibre em cápsula para a redução da náusea aguda e antecipatória na dosagem de 1 g/dia, com o protocolo iniciando 3 dias antes da administração quimioterápica até os 3 dias posteriores, associado ao tratamento antiemético⁽²⁴⁾. Em outro artigo com similar metodologia, foi apresentado o mesmo resultado positivo em relação à náusea aguda e antecipatória, sendo que o emprego precoce do gengibre foi relacionado à indução da ligação de 5-HT₃ com consequente estímulo às enzimas de desintoxicação que neutralizam o dano oxidativo aos tecidos causadores desses sintomas gastrointestinais. Além disso, nesse ensaio clínico, observou-se que doses menores de gengibre são mais benéficas do que doses superiores, pois estas podem saturar a base de receptores de mecanismo de ação⁽²⁷⁾. Dessa mesma forma, um estudo que analisou as dosagens de 0,5 g, 1 g e 1,5 g evidenciou a maior efetividade das duas composições menores⁽³⁰⁾.

Além disso, o gengibre demonstrou sua ação antiemética como terapia complementar aos fármacos ondansetron (8mg) e dexametasona (12 ou 8 mg conforme potencial emetogênico) por via endovenosa no dia da aplicação quimioterápica e do 2º ao 4º dia, por via oral, combinado com metoclopramida 10 mg três vezes/dia como tratamento padrão para pacientes com tumores sólidos⁽¹⁵⁾ assim como combinado com palonosetron e dexametasona⁽²⁸⁾. Entretanto, em dois estudos não foi comprovada a efetividade do gengibre em pacientes com câncer de mama em quimioterapia com potencial emetogênico alto combinado com o ondansetron (8 mg) e metoclopramida (10 mg) empregados como protocolo padrão com inclusão de medicamentos de resgate (ondansetron, domperidona ou metoclopramida) conforme necessidade nos dias posteriores à quimioterapia^(17,23). Conclui-se que foi observada a

ação antiemética do gengibre quando utilizado concomitante ao tratamento convencional preventivo tanto no dia de administração quimioterápica quanto nos 4 dias seguintes.

Em uma publicação o efeito do gengibre foi comparado a 40 mg/dia de metoclopramida no período tardio (2º ao 5º dia após à quimioterapia), porém sua efetividade não foi superior à terapia convencional com granisetron e dexametasona em pacientes com câncer de mama submetidos a protocolos quimioterápicos com potencial emetogênico de moderado a alto⁽²⁶⁾. Essa comparação foi similarmente realizada em um estudo que analisou pacientes em tratamento à base de cisplatina⁽³²⁾ e, em outro, que avaliou participantes em tratamento combinado à base de ciclofosfamida, porém, neste, observou-se que o ondansetron foi mais efetivo do que o gengibre e o metoclopramida⁽³³⁾.

A terapia combinada do extrato de gengibre em uma dosagem de 2 g/dia com aprepitant ocasionou aumento da intensidade da náusea e vômito tardio⁽³¹⁾, porém há divergência no resultado quando utilizada a dosagem 0,5 g/dia, em que não se demonstraram diferenças significativas na incidência e gravidade desses sintomas⁽³⁴⁾. Como citado anteriormente, ressalta-se que a ação do gengibre foi mais efetiva em doses menores. Existem dúvidas em relação à influência do gengibre combinado com o aprepitant na redução da absorção gastrointestinal e amplificação da sua motilidade com consequente diminuição do tempo de esvaziamento gástrico e da efetividade antiemética do fármaco⁽³¹⁾, por isso são necessários mais estudos para confirmação dessa afirmação.

A divergência de resultados referente à terapia combinada de gengibre com o protocolo antiemético padrão pode estar relacionada às diferentes metodologias empregadas.

Em relação às características das amostras, há evidências de que as mulheres possuem uma maior probabilidade de ter sintomas de náusea e vômito induzidos pela quimioterapia do que os homens⁽⁴⁰⁾. Dessa forma, o sexo pode ter contribuído na reação do paciente à terapia com gengibre ao diminuir a intensidade do sintoma e, assim, colaborar para a efetividade das terapêuticas antieméticas.

Limitações do estudo

Há ainda muitos estudos controversos quanto aos benefícios do gengibre. Isso se deve à escassez de evidências comprobatórias por causa do pequeno número de investigações, bem como da falta de padronização da amostra, composição, método e período de utilização.

Contribuições para a área

A náusea e a êmese são importantes sintomas em pacientes em tratamento quimioterápico, pois, apesar das variadas terapias existentes, continuam sendo reações de alta incidência. Portanto, a inclusão da terapia complementar baseada em evidências associada ao tratamento farmacológico tradicional pode auxiliar no manejo da incidência e intensidade dessas adversidades que afetam a qualidade de vida e a rotina do paciente. Apesar de os resultados sobre os benefícios do gengibre para manejo das reações adversas gastrointestinais induzidas pela quimioterapia serem conflitantes, o presente estudo permitiu a integração do

conhecimento sobre o tema; a identificação de variadas abordagens teóricas e metodológicas; e a detecção das limitações das investigações que podem interferir na comprovação da evidência. Sendo assim, esta revisão integrativa pode contribuir para o desenvolvimento de pesquisas futuras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, observou-se que os resultados sobre os benefícios do gengibre para o manejo da náusea e êmese nas etapas aguda e tardia são contraditórios. A dificuldade encontrada para

a convergência da evidência esteve relacionada à heterogeneidade das amostras, à diversidade do tratamento antiemético utilizado, à falta de padronização na dosagem e formulação dos componentes ativos. Há necessidade de estudos futuros com a finalidade de melhor entendimento e padronização na sua utilização para avaliação da sua biodisponibilidade no organismo. Essa terapia complementar é de baixo custo, fácil acesso, e alguns trabalhos demonstraram a sua efetividade no controle da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia. Contudo, outros estudos com metodologia padronizada contribuirão para uma melhor definição de protocolos assistenciais.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (Br). Estimativa 2018: incidência do câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2018 [cited 2018 Aug 01]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
2. Bossi P, Cortinovis D, Rocca MC, Roila F, Seminara P, Fabi A, et al. Searching for evidence to support the use of ginger in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Altern Complement Med*. 2016;22(6):486-8. doi: 10.1089/acm.2015.0315
3. Gansler T, Kaw C, Crammer C, Smith T. A population-based study of prevalence of complementary methods use by cancer survivors: a report from the American Cancer Society's studies of cancer survivors. *Cancer*. 2008;113(5):1048-57. doi: 10.1002/cncr.23659
4. Frenkel M, Sierpina V. The use of dietary supplements in oncology. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(11):411. doi: 10.1007/s11912-014-0411-3
5. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, et al. Integrative therapies during and after breast cancer treatment: ASCO endorsement of the SIO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2011;36(25):2647-55. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2721
6. Boon HS, Olatunde F, Zick SM. Trends in complementary/alternative medicine use by breast cancer survivors: Comparing survey data from 1998 and 2005. *BMC Womens Health*. 2007;7:4. doi: 10.1186/1472-6874-7-4
7. Link AR, Gammon MD, Jacobson JS, Abrahamson P, Bradshaw PT, Terry MB, et al. Use of self-care and practitioner-based forms of complementary and alternative medicine before and after a diagnosis of breast cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:301549. doi: 10.1155/2013/301549
8. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018
9. Delgado GL, Gazzi LAP, Pondé NF, Beraldo FB, Soares WGP, Pires LA. Náuseas e vômitos antecipatórios: Pontos Fundamentais. *Rev Bras Oncol Clín [Internet]*. 2006[cited 2018 Aug 01];3(8):7-11. Available from: <https://www.sbec.org.br/sbec-site/revista-sbec/pdfs/8/artigo1.pdf>
10. Klopfer R, Lubbe S, Rugbeer H. The matrix method of literature review. *Alternation [Internet]*. 2007 [cited 2018 Aug 01];14(1):262-76. Available from: <http://alternation.ukzn.ac.za/Files/docs/14.1/12%20Klopfer%20.pdf>
11. Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health [Internet]*. 2007 [cited 2018 Aug 1];10(1):1-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3644366>
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 1]. Available from: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>
13. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15(3). doi: 10.1590/S0104-11692007000300023
14. Shokri F, Gharebaghi PM, Esfahani A, Sayyah-Melli M, Shobeiri MJ, Ouladsahebmadarek E, et al. Comparison of the complications of platinum-based adjuvant chemotherapy with and without ginger in a pilot study on ovarian cancer patients. *Int J Womens Health Reprod Sci*. 2017;5(4):324-31. doi: 10.15296/ijwhr.2017.55
15. Marx W, McCarthy AL, Ried K, McKavanagh D, Vitetta L, Sali A, et al. The effect of a standardized ginger extract on chemotherapy-induced nausea-related quality of life in patients undergoing moderately or highly emetogenic chemotherapy: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2017;9(8):867. doi: 10.3390/nu9080867
16. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. *Med Oncol*. 2017;34(4):69. doi: 10.1007/s12032-017-0931-4
17. Thamlikitkul L, Srimuninnimit V, Akewanlop C, Ithimakin S, Techawathanawanna S, Korphaisarn K, et al. Efficacy of ginger for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving adriamycin-cyclophosphamide regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):459-64. doi: 10.1007/s00520-016-3423-8
18. Bossi P, Cortinovis D, Fatigoni S, Rocca MC, Fabi A, Seminara P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of a ginger extract in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving high-dose cisplatin. *Ann*

- Oncol. 2017;28(10):2547-51. doi: 10.1093/annonc/mdx315
19. Ansari M, Porouhan P, Mohammadianpanah M, Omidvari S, Mosalaei A, Ahmadloo N, et al. Efficacy of ginger in control of chemotherapy induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving doxorubicin-based chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):3877-80. doi: 10.14456/apjcp.2016.186/APJCP.2016.17.8.3877
 20. 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. doi: 10.14456/apjcp.2016.225/APJCP.2016.17.8.4125
 21. Arslan M, Ozdemir L. Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2015;19(5):E92-7. doi: 10.1188/15.CJON.E92-E97
 22. Marx W, McCarthy A, Vitetta L, Ried K, McKavanagh D, Thomson D, et al. Standardized ginger extract improves quality of life associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12(5):87-87. doi: 10.1111/ajco.12630
 23. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sookprasert A, Sirachainan E, Subongkot S. A phase II randomized, double-blind placebo-controlled trial of an antiemetic, 6-gingerol in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 Suppl):9647. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9647
 24. Ebrahimi SM, Parsa-Yekta Z, Nikbakht-Nasrabadi A, Hosseini SM, Sedighi S, Salehi-Surmaghi MH. Ginger effects on control of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Tehran Univ Med J [Internet]*. 2013 [cited 2018 Aug 1];71(6):395-403. Available from: http://tumj.tums.ac.ir/browse.php?a_id=5429&sid=1&slc_lang=en
 25. Montazeri AS, Raei M, Ghanbari A, Dadgari A, Montazeri AS, Hamidzadeh A. Effect of herbal therapy to intensity chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(2):101-106. DOI:10.5812/ircmj.4392
 26. Panahi Y, Saadat A, Sahebkar A, Hashemian F, Taghikhani M, Abolhasani E. Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot, randomized, open-label clinical trial. *Integr Cancer Ther*. 2012;11(3):204-11. doi: 10.1177/1534735411433201
 27. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, 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. doi:10.1007/s00520-011-1236-3
 28. Chandra A, Martin JP. Antiemetic effect of encapsulated ginger powder as na add-on therapy for chemotherapy - induced nausea and vomiting. A study from India. *Support Care Cancer*. 2011;19(Suppl 2):S347. doi: 10.1007/s00520-011-1184-y
 29. Pillai AK, Sharma KK, Gupta YK, Bakhshi S. Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(2):234-8. doi: 10.1002/pbc.22778
 30. Ryan JL, Heckler C, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, Hickok JT, et al. Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: A URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(15Suppl):9511. doi: 10.1200/jco.2009.27.15_suppl.9511
 31. Zick SM, Ruffin MT, Lee J, Normolle DP, Siden R, Alrawi S, et al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2009;17(5):563-72. doi: 10.1007/s00520-008-0528-8
 32. Manusirivithaya S, Sripramote M, Tangjitgamol S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Thavaramara T, et al. Antiemetic effect of ginger in gynecologic oncology patients receiving cisplatin. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(6):1063-9. doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14603.x
 33. Sontakke S, Thawani V, Naik MS. Ginger as an antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy: a randomized, cross-over, double blind study. *Indian J Pharmacol [Internet]*. 2003 [cited 2018 Aug 1];35:32-6. Available from: medind.nic.in/ibi/t03/i1/ibit03i1p32.pdf
 34. Li X, Qin Y, Liu W, Zhou XY, Li YN, Wang LY. Efficacy of ginger in ameliorating acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients with lung cancer receiving cisplatin-based regimens: a randomized controlled trial. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(3):747-54. doi: 10.1177/1534735417753541
 35. Yekta ZP, Ebrahimi SM, Hosseini M, Nasrabadi AN, Sedighi S, Surmaghi MH, et al. Ginger as a miracle against chemotherapy-induced vomiting. *Iran J Nurs Midwifery Res [Internet]*. 2012 [cited 2018 Aug 5];17(5):325-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703071/>
 36. Fahimi F, Khodadad K, Amini S, Naghibi F, Salamzadeh J, Baniasadi S. Evaluating the effect of *Zingiber officinalis* on nausea and vomiting in patients receiving cisplatin based regimens. *Iran J Pharm Res [Internet]*. 2011 [cited 2018 Aug 5];10(2):379-84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828901/>
 37. Levine ME, Gillis MG, Koch SY, Voss AC, Stern RM, Koch KL. Protein and ginger for the treatment of chemotherapy-induced delayed nausea. *J Altern Complement Med*. 2008;14(5):545-51. doi: 10.1089/acm.2007.0817
 38. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2000;84(3):367-71. doi: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013442
 39. Lee J, Oh H. Ginger as an antiemetic modality for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40(2):163-70. doi: 10.1188/13.ONF.163-170
 40. Marx WM, Teleni L, McCarthy AL, Vittetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Is ginger supplementation effective in ameliorating chemotherapy-induced nausea and vomiting? Cosa 39Th Annual Scientific Meeting and IPOS 14Th World Congress of Psycho-Oncology. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012 [cited 2018 Aug 5];8(Suppl-3):323. Available from: <https://research.bond.edu.au/en/publications/is-ginger-supplementation-effective-in-ameliorating-chemotherapy->

41. Lee J, Oh H. Ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) control? Current evidence of ginger as an antiemetic modality for CINV management: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2012;20(Suppl 1):S79. doi: 10.1007/s00520-012-1479-7
42. Haniadka R, Rajeev AG, Palatty PL, Arora R, Baliga MS. *Zingiber officinale* (ginger) as an anti-emetic in cancer chemotherapy: a review. *J Altern Complement Med*. 2012;18(5):440-4. doi: 10.1089/acm.2010.0737
43. Marx W, Ried K, McCarthy AL, Vitetta L, Sali A, McKavanagh D, et al. Ginger-Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(1):141-6. doi: 10.1080/10408398.2013.865590
44. Lete I, Allué J. The effectiveness of ginger in the prevention of nausea and vomiting during pregnancy and chemotherapy. *Integr Med Insights*. 2016;11:11-17. doi: 10.4137/IMI.S36273
45. Marx W, Kiss N, Isenring L. Is ginger beneficial for nausea and vomiting? An update of the literature. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;9(2):189-95. doi: 10.1097/SPC.0000000000000135
46. Giacosa A, Morazzoni P, Bombardelli E, Riva A, Bianchi Porro G, Rondanelli M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract? *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]*. 2015 [cited 2018 Aug 01];19(7):1291-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25912592>
47. Crichton M, Marshall S, Marx W, Isenring E. Efficacy of ginger (*zingiber officinale*) in ameliorating chemotherapy-induced nausea and vomiting and chemotherapy-related outcomes: a systematic literature review update and meta-analysis. *Nutr Diet*. 2018;75(S1):42. doi: 10.1111/1747-0080.12426
48. Corrêa Jr CC, Scheffer MC. Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares [Internet]. Instituto Paranaense de Assistência Técnica e Extensão Rural – EMATER. Curitiba. 2013[cited 2018 Aug 01]. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/28/bpa-plantas-medicinais-aromaticas-condimentares.pdf>
49. World Health Organization. Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for Medicinal plants [Internet]. Geneva: WHO; 2003[cited 2018 Aug 01]. Available from <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4928e/>
50. Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Rev Bras Farmacol*. 2008;18(4). doi: 10.1590/S0102-695X2008000400021