



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA**  
**NÚCLEO DE NUTRIÇÃO**

**CARLA MIRELLA DE OLIVEIRA FERREIRA**

**SUPLEMENTAÇÃO DO GENGIBRE (*Zingiber officinalis*) E/OU SEUS  
COMPONENTES NA PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**VITÓRIA DE SANTO ANTÃO**

**2019**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**  
**NÚCLEO DE NUTRIÇÃO**

**CARLA MIRELLA DE OLIVEIRA FERREIRA**

**SUPLEMENTAÇÃO DO GENGIBRE (*Zingiber officinalis*) E/OU SEUS  
COMPONENTES NA PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

TCC apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

**Orientadora:** Profa. Dra. Luciana Gonçalves de Orange

**VITÓRIA DE SANTO ANTÃO**

**2019**

Catálogo na fonte  
Sistema de Bibliotecas da UFPE - Biblioteca Setorial do CAV.  
Bibliotecária Jaciane Freire Santana

F383s Ferreira, Carla Mirella de Oliveira.  
Suplementação do gengibre (*Zingiber officinalis*) e/ou seus componentes na prevenção do câncer colorretal: uma revisão sistemática / Carla Mirella de Oliveira Ferreira. - Vitória de Santo Antão, 2019.  
52 folhas.

Orientadora: Luciana Gonçalves de Orange.  
TCC (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2019.  
Inclui referências e anexo.

1. Neoplasias colorretais. 2. Gengibre. 3. Alimentos funcionais - revisão. I. Orange, Luciana Gonçalves de (Orientadora). II. Título.

616.994 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE-152/2019

CARLA MIRELLA DE OLIVEIRA FERREIRA

**SUPLEMENTAÇÃO DO GENGIBRE (*Zingiber officinalis*) E/OU SEUS COMPONENTES NA PREVENÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TCC apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 10/07/19.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Eduila Maria Couto Santos  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof<sup>o</sup>. Dra. Maria Izabel Siqueira de Andrade (Examinador externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Ms. Priscilla Régia de Andrade Calaça (Examinador Externo)  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus.

Aos meus pais, Leonardo e Lucilene, e meu irmão, Éwerton, pelo amor, carinho e incentivos constantes. Pelos ensinamentos passados a cada dia e pela confiança que sempre depositaram em mim.

À minha professora orientadora Luciana Orange pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo.

Ao meu namorado que sempre esteve ao meu lado durante o meu percurso acadêmico.

“A persistência é o caminho do êxito”.

Charles Chaplin

## RESUMO

A associação entre os efeitos do gengibre sobre o risco no desenvolvimento do câncer colorretal tem sido estudada; no entanto, ainda há poucos estudos publicados. Portanto, este estudo procurou avaliar a relação dos efeitos da suplementação do extrato da raiz do gengibre e seus componentes em indivíduos que apresentavam risco normal e aumentado para câncer colorretal. Uma pesquisa de revisão sistemática foi realizada, usando os bancos de dados PubMed, ScienceDirect, TripDatabase, Bireme e Scielo. Três estudos randomizados de alta qualidade foram selecionados. Os estudos demonstraram diferenças nos resultados da prostaglandina E2 entre os níveis de risco avaliados, apresentando uma redução em indivíduos com risco normal e um aumento da mesma em participantes com risco aumentado. Em relação a outros eicosanóides como 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE e 13-HODE achados semelhantes foram encontrados nos pacientes com risco normal e aumentando quando os valores foram normalizados para quantidade de proteína presente. Também foram analisados o efeito da suplementação do extrato do gengibre, sobre a expressão da ciclooxigenase (COX-1) em diferentes níveis de risco para este câncer. Os resultados demonstraram que ela foi significativamente inibida em pacientes com risco aumentado. À análise dos estudos encontrados, demonstraram que o extrato da raiz de gengibre na dose de 2,0g/dia em humanos, parece exercer efeitos preventivos na mucosa do cólon dos indivíduos, de forma diferenciada a depender do nível de risco que apresentam. Entretanto, mais estudos são necessários para esclarecer se os efeitos proporcionados pelo gengibre podem realmente prevenir este câncer.

Palavras-chave: Gengibre. Neoplasias do colo. Neoplasias colorretais.

## ABSTRACT

The Association between the effects of ginger on the development of the at risk colorectal cancer has been studied; however, it still took few published studies. Therefore, this study aimed to evaluate the relation of the supplementation effects of the root of the ginger extract its components and in which individuals presented normal risk and increased colorectal cancer for. Research was a systematic review conducted using the pubmed, sciencedirect, tripdatabase, bireme scielo databases. Three randomized studies and high quality were selected. The studies showed differences in the results of the prostaglandin E2 levels among those of risk assessed, presenting reduction in one with risk normal individuals and an increase of the same in participants with increased risk. Am related to eicosanoids other as 5-heter, 12-heter,15-heter, and 13-hode similar findings were found in patients with normal risk increasing when and were the normalized protein values present for quantity. We also analyzed the supplementation effect but of the ginger extract on the expression but cyclooxygenase (COX-1) at different levels for this risk cancer. The results showed that it was in significantly inhibited patients with increased risk. The analysis of the studies found showed that the ginger root in the dose of 2,0g/ day in humans, seems to exert preventive effects on the colon mucosa of the individuals, of differentiated shape depending on the level of risk present. However, more studies are needed to clarify will effects provided by ginger car this actually prevent cancer.

Keywords: Ginger. Colonic Neoplasms. Colorectal Neoplasms

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1-** Diagrama de fluxo para identificação do estudo  
.....29

**Quadro 1 -** Características dos estudos selecionados para revisão  
..... 33

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Câncer: Definição e epidemiologia	11
2.1.1 Câncer colorretal: características, rastreamento, tratamentos e prevenção	14
2.1.2 Rastreamento	15
2.1.3 Tratamento	17
2.2 Prevenção	18
3 OBJETIVOS	22
3.1. Objetivo Geral	22
3.2. Objetivos Específicos	22
4 ARTIGO	23
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXO A – NORMAS DA REVISTA INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCES AND NUTRITION	51

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é uma neoplasia que acomete o intestino grosso (cólon) e/ou reto. A doença surge através de alteração genética de células da mucosa colônica normal que evoluem para pólipos adenomatosos (BENSON, 2007).

O câncer de cólon e reto possui relevância epidemiológica em nível mundial, uma vez que se trata da terceira neoplasia maligna mais comumente diagnosticada e a quarta principal causa de morte por câncer. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2018), estimou-se para o Brasil para o biênio 2018-2019, 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 18.980 em mulheres. É observada grande variação geográfica, com taxas elevadas nos países mais desenvolvidos comparados àqueles menos desenvolvidos (CENTER; JEMAL; WARD, 2009; FERLAY *et al.*, 2013).

O câncer colorretal é uma doença multifatorial que apresenta influência de hábitos alimentares, fatores genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida (BOYLE; LEON, 2002; SANDLER, 1996). Fatores hereditários, como o histórico familiar de câncer de cólon e reto e as doenças inflamatórias do intestino, representam apenas uma pequena proporção da variação observada na carga global da doença. Nesse sentido, as diferenças geográficas observadas na incidência possivelmente refletem a adoção de hábitos de vida ocidentais (ARNOLD *et al.*, 2016).

As medidas preventivas incluem uma dieta balanceada com uso limitado de gorduras saturadas, aumento do consumo de frutas e vegetais, e redução da ingestão de carne vermelha submetida a altas temperaturas. Também estão incluídos a redução ou abandono do consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo, praticar atividades físicas de forma regular e controlar o peso corporal. Para os casos de caráter individual (hereditários), é indicado o aconselhamento genético destinado às pessoas com o histórico familiar de câncer envolvendo parente com idade inferior a 50 anos, e membros de famílias com histórico de polipose no cólon (MARLEY; NAN, 2016).

Em doenças inflamatórias intestinais como na retocolite ulcerativa, que é uma doença idiopática caracterizada por episódios recorrentes de inflamação,

acometendo predominantemente a camada mucosa do cólon, ocorre um dano crônico nas células da mucosa e favorecem o surgimento da displasia que dará origem à lesão maligna (JEWELL, 1998). Devido essa relação, alguns estudos vêm utilizando alternativas como o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que inibem as enzimas ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e 2) e, assim, reduzem os níveis da prostaglandina E2 inflamatória (PGE2) tornando-se promissores agentes quimiopreventivos do câncer colorretal (ELWOOD *et al.*, 2009). Entretanto, devido aos efeitos colaterais cardiovasculares e gastrointestinais proporcionados pela aspirina e outros AINEs, foram levantadas preocupações quanto a sua prescrição para uma população saudável (SOLOMON, *et al.*, 2005; JAMES, *et al.*, 2003).

Sendo assim, o uso de componentes nutricionais naturais que apresentem baixa toxicidade e com capacidade de afetar essas enzimas e seus produtos, torna-se uma área de grande interesse de investigação para a prevenção do câncer colorretal. Um desses compostos nutricionais naturais é a raiz do gengibre (*Zingiber officinale*), que tem se mostrado eficaz em inibir a 5-lipoxigenase (5-LOX) (MASCOLO *et al.*, 1989; SHARMA *et al.*, 1994) e as ciclooxigenase (COX-1 e -2) (KOO *et al.*, 2001; NURTJAJAJA *et al.*, 2003; TJENDRAPUTRA *et al.*, 2001).

O gengibre, cujo nome científico é *Zingiber officinale* Roscoe, tem sido utilizado tanto na medicina natural tradicional quanto contemporânea, e é incluído nas farmacopeias no Reino Unido, Europa, China e Japão (WOHLMUTH *et al.*, 2005). Diversos estudos demonstraram que os compostos como os gingerols e shogaols encontrados no gengibre são eficazes no alívio dos sintomas de doenças inflamatórias crônicas como a colite ulcerosa, artrite reumatoide, entre outras doenças inflamatórias, devido sua ação anti-inflamatória, antitumoral, antioxidante, bactericida e antiviral (NAGENDRA; CHARI *et al.*, 2013).

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo, analisar através de uma revisão sistemática da literatura, a eficácia da suplementação de gengibre e/ou seus componentes na prevenção do desenvolvimento de câncer colorretal em humanos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Câncer: Definição e epidemiologia

A palavra câncer vem do grego *karkínos*, que quer dizer caranguejo, e foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, que viveu entre 460 e 377 a.C. O câncer não é uma doença nova, o fato de ter sido detectado em múmias egípcias comprova que ele já comprometia o homem há mais de 3 mil anos antes de Cristo (INCA, 2011). Como definição, o câncer compreende um grupo de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células que possuem a capacidade de disseminar-se entre os tecidos e órgãos adjacentes à estrutura afetada inicialmente no ser humano (INCA, 2012).

As células normais que formam os tecidos do corpo humano são capazes de se multiplicar por meio de um processo contínuo que é natural. A maioria das células normais cresce, multiplica-se e morre de maneira ordenada, já o crescimento das células cancerosas é diferente. As células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais. Essa proliferação anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o homem é denominada de neoplasia (INCA, 2018).

As neoplasias podem ser benignas ou malignas. O termo neoplasia benigna é empregada para definir um desenvolvimento celular anormal que possui característica auto limitante, localizada, com discretas diferenças celulares e arquitetônicas que, em princípio, não apresentam potencial invasor de tecidos e/ou células adjacentes. A neoplasia maligna é definida pela capacidade de desenvolvimento celular anormal, sem que haja limites proliferativos, oferecendo grande risco ao tecido de origem, com plena capacidade de invasão dos tecidos adjacentes, vasos sanguíneos e linfáticos, desprendendo-se da massa primária, percorrendo o organismo, com o potencial de produzir um crescimento secundário em sítios distantes, processo

este denominado de metástase (ALBERTS *et al.*,1997; STEVENS, 2002; COTRAN, 2000).

O desenvolvimento de um câncer é o reflexo de inúmeros problemas que a célula enfrentou. Para tanto, foi necessário não apenas uma única mutação, mas ocorrências contínuas, que de forma cumulativa, levaram-na a um estado de desequilíbrio, comprometendo o perfil biológico da célula, sujeitando-a à ocorrência de defeitos nos pontos de controle, e tornando-a mais suscetíveis a acidentes que prejudiquem proto-oncogenes, supressores de tumor, genes indutores de apoptose ou ainda genes da maquinaria de reparo, comprometendo cada vez mais a estabilidade da unidade celular (ALBERTS *et al.*,1997 ; PIERCE, 2004; PASTERNAK, 2007).

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese e, em geral, acontece lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere-se e dê origem a um tumor visível (INCA, 2018). A carcinogênese é caracterizada por mutações genéticas herdadas ou adquiridas pela ação de agentes ambientais, químicos, hormonais, radioativos e virais, denominados carcinógenos (COTRAN *et al.*, 2000). Ela compreende quatro estádios: a iniciação que se caracteriza pela exposição das células aos carcinógenos com conseqüente mutação e formação de clones celulares atípicos e a promoção, que se caracteriza pela multiplicação desses clones celulares. Nessa fase, a supressão do contato com os carcinógenos pode interromper o processo (PERATONI, 1998). A progressão e a conversão maligna das células compõem respectivamente o terceiro e o quarto estádios da carcinogênese. Neles, as células transformadas apresentam autonomia para proliferar e, pela perda da coesão e obtenção da mobilidade, tornam-se invasivas (COOPER, 1995; MAREEL; LEROY, 2003)

O crescimento do câncer compromete a estabilidade tecidual, inclusive no sentido de que a massa tumoral compete com células normais pelos nutrientes, porém, as células malignizadas detêm a capacidade de expressarem fatores angiogênicos, promovendo a instalação de uma rede de vasos que nutrirá o tumor, essa proximidade com essa rede recém-formada pode também propiciar um maior risco de acometimentos de metástase. A cada nova geração de células cancerosas, subclones mais agressivos vão

surgindo e estes atuam de forma mais sistemática no processo de metástase e de resistência a tratamentos com drogas (ALBERTS *et al.*, 1997; LEWIN, 2001; WARD, 2002).

A metástase é o processo pelo qual células cancerosas deixam o local de desenvolvimento primário do tumor e se instalam em sítios secundários e distantes de onde se iniciaram (COKA *et al.*, 2011). Para alcançarem outros órgãos, as vias mais comumente utilizadas pelas células tumorais são a hematogênica e a linfática (BRASILEIRO FILHO, 2013).

As metástases têm diferentes padrões clínicos de apresentação. Elas podem ser identificadas anos depois de o tumor primário ter sido retirado, podem ser diagnosticadas quando da descoberta do câncer, podem ser a primeira manifestação da doença ou mesmo podem regredir após o tratamento cirúrgico do tumor primitivo (BRASILEIRO FILHO, 2013). Tal disseminação é um aspecto essencial das neoplasias malignas e sua ocorrência é mais ou menos comum a depender do tipo de câncer estudado, sendo a condição clínica que está mais relacionada à morbidade e ao óbito dos pacientes. (BRASILEIRO FILHO, 2013; WEBER, 2008).

Em relação a sua epidemiologia, a estimativa mundial mostra que, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de óbitos. Houve um discreto predomínio do sexo masculino tanto na incidência (53%) quanto na mortalidade (57%) (FERLAY *et al.*, 2013).

Segundo o INCA (2018), estimou-se, para o Brasil, biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer.

A distribuição da incidência por Região geográfica mostra grandes variações. Nas Regiões Sul e Sudeste, predominam os cânceres de próstata, de mama feminina, de pulmão e de intestino. A Região Centro-Oeste, incorpora em seu perfil os cânceres do colo do útero e de estômago, eles também apresentam importante impacto na população das Regiões Norte e Nordeste. A Região Norte é a única do país onde as taxas dos cânceres de mama e do colo do útero se equivalem entre as mulheres (INCA, 2018).

O câncer é uma doença grave e leva a milhares de óbitos todos os anos, devido a esse fator, é de suma importância a realização do rastreamento desta doença. O rastreamento (*screening*) consiste em um exame oferecido para pessoas saudáveis (sem sintomas de doenças) com o objetivo de selecionar aquelas com mais chances de ter uma enfermidade por apresentarem exames alterados ou suspeitos e que, portanto, devem ser encaminhadas para investigação diagnóstica (INCA, 2018).

De acordo com o Ministério da Saúde (2010), programas de rastreamento podem ser oferecidos de duas formas diferentes: rastreamento organizado: ocorre quando um método de cuidado assistencial comprovadamente efetivo para detectar uma doença, condição ou risco é oferecido de forma sistematizada para a população-alvo. Rastreamento oportunístico: ocorre quando a pessoa procura o serviço de saúde por algum outro motivo e o profissional de saúde aproveita o momento para rastrear alguma doença utilizando um método de cuidado assistencial efetivo para detectar uma determinada doença, condição ou risco.

Por fim quando o câncer já está instalado, a terapia oncológica é composta basicamente pelo tratamento cirúrgico, tratamento radioterápico, tratamento quimioterápico, e atualmente, vem se desenvolvendo propostas de uso de nanoterapias. O tratamento pode ocorrer com base na utilização de um método apenas, ou promovendo a combinação entre os métodos, visando à destruição das células cancerosas, porém, tanto a radioterapia como a quimioterapia, atingem células normais, fazendo com que o tratamento, muitas vezes, ocorra em intervalos regulares que possibilitem a recuperação das células normais do tecido acometido (LEMOS *et al.*, 2004; GOODMAN *et al.*, 2003).

### *2.1.1 Câncer colorretal: características, rastreamento, tratamentos e prevenção*

Dentro de uma vasta variação dos tipos de câncer, destaca-se o câncer colorretal, uma das neoplasias malignas mais frequentes no ocidente, é considerado a quarta causa mais comum de câncer no mundo e a terceira causa de incidência e mortalidade em ambos os sexos nos Estados Unidos (MAHAYRI *et al.*, 2002).

Em 2012, as estimativas apontaram uma taxa de mortalidade de 8,4/100 mil para ambos os sexos. Os homens apresentaram taxas de magnitudes mais altas (10,0/100 mil) do que as mulheres (6,9/100 mil). Enquanto a maioria dos casos novos (55,0%) ocorre nos países mais desenvolvidos, a maior proporção de óbitos (52,0%) é observada naqueles menos desenvolvidos, refletindo a baixa sobrevida nessas Regiões. Comparada com a incidência, a variabilidade geográfica das taxas de mortalidade é menor, sendo encontradas as maiores estimativas na Europa Central e Oriental, e as menores na África Ocidental (FERLAY *et al.*, 2013). No Brasil, ocorreram, em 2015, 8.163 óbitos por câncer de cólon e reto em homens e 8.533 em mulheres (BRASIL, 2017).

### 2.1.2 Rastreamento

Uma das principais causas de desenvolvimento da doença é o fator hereditário, e das formas hereditárias, o câncer colorretal não-polipóide é o mais comum, sendo responsável por 20-30% destes, o que equivale 3% a 5% de todas as neoplasias colorretais. No câncer colorretal não-polipóide o defeito genético é resultado de mutação nos genes reparadores do DNA, localizados nos cromossomos 2, 3 e 7 (COTTI *et al.*, 2000). A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante, que é caracterizada pelo desenvolvimento de centenas ou milhares de adenomas no reto e no cólon, sobretudo durante a segunda década de vida. Quase todos os doentes com PAF que não são diagnosticados ou que não sejam submetidos a tratamento adequado desde uma fase precoce, vêm a desenvolver carcinoma colorretal (ELIZABETH *et al.*, 2009). Outros fatores de risco de grande relevância para este tipo de câncer incluem o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, ingestão de gordura animal, tabagismo e falta de exercícios (MARLEY; NAN, 2016).

As doenças inflamatórias intestinais também são responsáveis por aproximadamente 1% de todas as causas de câncer do intestino. Os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal na colite ulcerativa incluem tempo de doença maior que oito anos; pancolite (colite universal); presença de colangite esclerosante; e colite universal antes dos 15 anos de idade. O risco

em pacientes com doença de Crohn ocorre em pacientes cujo diagnóstico foi realizado na idade jovem e na presença de estenoses (AHMADI *et al.*, 2009).

Os sintomas iniciais do câncer colorretal são consequência do tipo de tumor e sua localização, quando localizados no cólon direito levam ao surgimento de diarreia e dor vaga no abdômen. Nos estágios mais avançados pode surgir anemia e tumor palpável no quadrante inferior direito. Nos tumores do cólon esquerdo, surgem obstipação intestinal progressiva, fezes afiladas, escuras ou eventualmente com sangue. Nos tumores do reto o sangramento é frequente, misturado ou não com fezes, muco ou pus. (BALLESTER *et al.*, 2016).

O câncer colorretal pode causar a eliminação de sangue e outros componentes tissulares nas fezes. A prova de sangue oculto nas fezes permite a detecção precoce do câncer, mesmo antes de aparecer os sinais clínicos, permitindo a triagem do câncer colorretal em pacientes assintomáticos (ALTEMBURG *et al.*, 2009).

A prova de sangue oculto nas fezes pode fornecer resultados falso-positivos e falso-negativos. Os resultados falso-positivos podem ocorrer devido a perdas sanguíneas por lesões não neoplásicas como angiodisplasias, doença diverticular do cólon, hemorróidas ou processos inflamatórios (TSVETANOVA *et al.*, 2015). Nos tumores do reto a ocorrência de falso-negativos é mais alta, por ser menor o sangramento e pelo curto tempo de permanência das fezes nesta localização. Por essa razão, é importante a associação do toque retal e da retossigmoidoscopia à pesquisa de sangue oculto (FANG, 2002).

A retossigmoidoscopia flexível é mais confortável ao paciente e ao examinador, e permite documentar o aspecto endoscópico da lesão. A retossigmoidoscopia é um exame que pode ser realizado ambulatoriamente, e permite o estudo das características da mucosa do reto e do sigmóide, como coloração, presença de edema e lesões, coleta de secreções como para exames e biópsia de lesões suspeitas (CÂRTÂNĂ *et al.*, 2016).

Outro método utilizado para diagnóstico é o exame colonoscópico que é reservado a pacientes com pesquisa positiva de sangue oculto nas fezes e quando a origem do sangramento não foi detectada pelo toque retal ou retossigmoidoscopia e para população de risco moderado a alto risco de

desenvolvimento de câncer colorretal. A colonoscopia permite examinar todo o cólon em mais de 90% dos pacientes, além de possibilitar a realização do diagnóstico e do tratamento (polipectomia) em uma única sessão (WINAWER *et al.*, 2003).

A colonoscopia complementa achados radiológicos duvidosos e permitir a realização de biópsias em lesões não alcançadas pela retossigmoidoscopia. (CÂRTÂNĂ *et al.*, 2016). A obtenção da biópsia representa uma etapa importante do diagnóstico ao definir as características histológicas da lesão como o grau de diferenciação celular ou o conteúdo celular de DNA, e viabiliza a aplicação de tratamento neoadjuvante não cirúrgico (quimiorradiação) ainda no período pré-operatório (MERGENER; POTTER, 2016).

### 2.1.3 Tratamento

O tratamento do câncer colorretal depende do tamanho, localização, extensão do tumor e saúde geral do paciente (REDDY *et al.*, 2015). Atualmente existem várias modalidades terapêuticas para tratamento do câncer colorretal como cirurgia (curativa ou paliativa), quimioterapia, e radioterapia, que podem ser usadas isoladas ou associadas (NICOLUSSI *et al.*, 2009).

A cirurgia consiste na retirada do tumor juntamente com a parte do cólon ou reto e os linfonodos adjacentes. A maioria dos casos consegue-se interligar novamente as porções sadias do cólon ou reto. Em todos os tumores da porção baixa do reto muitas vezes é necessário a realização de uma colostomia temporária ou permanente. As principais cirurgias realizadas no tratamento do câncer colorretal são a amputação abdominoperineal do reto (MILES, 1908), retossigmoidectomia ou ressecção anterior do reto, ressecção local por via transanal, por acesso trans-sacral (KRASKE, 1885) ou inter-esfinctérico, e as ressecções ampliadas (ROLNY, 2016).

Outro procedimento cirúrgico importante no tratamento do câncer colorretal é a colostomia, um procedimento de exteriorização do cólon na parede abdominal, criando um novo trajeto para saída do material fecal. Após a realização da colostomia, o paciente utiliza uma bolsa especial para a coleta do material fecal. Alguns pacientes necessitam de colostomia temporária para

permitir a cicatrização da anastomose após a realização da cirurgia, sendo que 10% a 20% dos pacientes com câncer colorretal necessitam de colostomia permanente (BLOEMENDAAL *et al.*, 2016).

A quimioterapia é um tratamento adjuvante com pequeno efeito sobre a sobrevida, mas que reduz o risco de recidiva do tumor. O tratamento dos pacientes é feito à base de 5-fluorouracil e ácido folínico durante seis meses, sendo administrado durante cinco dias consecutivos, com intervalos de 21 dias, totalizando seis ciclos do tratamento (CHAVES; GORINI, 2011).

A radioterapia envolve o uso de raios-x de alta energia para destruir as células cancerosas. Tanto a radioterapia como a quimioterapia pode ser usada antes da operação (terapia neoadjuvante) para redução da massa tumoral e assim facilitar a retirada cirúrgica do tumor; ou após a cirurgia (terapia adjuvante), para destruir células cancerosas que tenham permanecido na área tratada (MARTLING *et al.*, 2016).

#### 2.2.4 Prevenção

As medidas preventivas incluem dieta balanceada com uso limitado de menos de 10% de gorduras saturadas, aumento do consumo de frutas e vegetais, e diminuição da ingestão de carne vermelha submetida a altas temperaturas. Também estão incluídos a diminuição ou abandono do consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo, praticar atividades físicas de forma regular e controlar o peso corporal. Para os casos de caráter individual (hereditários), é indicado o aconselhamento genético destinado às pessoas com o histórico familiar de câncer envolvendo parente com idade inferior a 50 anos, e membros de famílias com histórico de polipose no cólon (MARLEY; NAN, 2016).

Como visto a alimentação e nutrição têm um importante papel na ação preventiva ou como fator de risco para o câncer colorretal (AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH FUND, 2007). Há varias evidências de demonstrando que a alimentação tem um papel significativo nos estágios de iniciação, promoção e propagação do câncer, destacando-se entre outros fatores de risco (GARAFOLO *et al.*, 2004).

Vários mecanismos são propostos para explicar os efeitos dos componentes dietéticos na carcinogênese do cólon. Esses influem na modificação da mucosa do órgão devido aos efeitos danosos dos ácidos biliares secundários, danos diretos ao DNA celular por produtos da peroxidação lipídica, mudanças no metabolismo da microbiota normal, e proteção diminuída devido à inadequação dietética em antioxidantes (LESER; SOARES, 2001).

Tendo em vista todo esse processo e como a alimentação influi nesta condição destacamos o gengibre como aliado na prevenção do câncer colorretal. O gengibre, descrito em 1807 por William Roscoe, é uma especiaria muito utilizada no mundo que pertence à família *Zingiberaceae*, cuja denominação latina é *Zingiber officinale* e grega: *Zinziberi* (VASALA, 2004; PALATY *et al.*, 2013).

Esta planta herbácea de clima tropical, com origem no sudeste asiático, é constituída por rizomas bulbosos e aromáticos de coloração amarela; caules verdes e compridos podendo atingir até 60 cm de altura; e folhas lisas com dois a três metros de altura (SHUKLA; SINGH, 2007; GRUNWALD; JANICKE, 2009). As partes da planta mais utilizadas são os rizomas que, devido às suas propriedades (como especiaria e condimento e como planta medicinal) começaram a ser difundidas pela China e pela Índia, há muitos anos, para países como a Nigéria, o Haváí, a Austrália, a Indonésia, a Jamaica, entre outros onde são cultivados (PARK; PIZZUTO, 2002; ALTHMAN; MARCUSSEN, 2001; VASALA, 2004).

O rizoma pode ser utilizado: fresco no tempero de pratos, de bebidas, em receitas de biscoitos, bolos, pão, pickles, doces (BAKHURU, 1999), em cápsulas ou em pó (devendo para isso ser misturado com água) (GRUNWALD; JANICKE, 2009).

Os rizomas do gengibre são dotados de inúmeras aplicações a nível da área da saúde. Desta forma, esta planta pode ser utilizada para combater algumas doenças e perturbações da saúde, mas a principal propriedade farmacológica que lhe é atribuída é no combate de problemas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dores de estômago, diarreia, flatulência e ainda úlceras gástricas (USHA; KRISHNAPURA, 2009).

O gengibre e seus constituintes são particularmente conhecidos por terem efeitos benéficos a nível gastrointestinal, pois previnem ou “neutralizam” úlceras gástricas funcionando como protetores do estômago (YOSHIKAWA *ET AL.*, 1994; HANIADKA *et al.*, 2013). Este efeito é devido ao 6-gingerol e 6-soagol que reduz a proliferação da *Helicobacter pylori*, agente etiológico das úlceras gástricas e da neoplasia gástrica (SIDDARAJU; DHARMESH, 2007), minimizando assim a incidência de úlceras gástricas, cancro gástrico ou no cólon (MAHADY *et al.*, 2003).

Estudos mostraram que o 6-gingerol um componente do gengibre tem capacidade antiproliferativa e anticancerígena ao atuar em células específicas responsáveis pelo desenvolvimento do câncer no cólon e reto, como é o caso das células YIT e das células MS1 endoteliais (BROWN *et al.*, 2008). O gengibre está envolvido na inibição de enzimas como 5-lipoxigenase (5-LOX) (KOO *et al.*, 2001; SHARMA *et al.*, 1994) e a ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e -2) (TJENDRAPUTRA *et al.*, 2001; NURTJAHJA *et al.*, 2003), esse bloqueio promove uma redução de eicosanóides pró-inflamatórios como ácido 5-hidroxi-eicosatetraenóico (5-HETE) e a prostaglandina E2 que estão fortemente ligados ao desenvolvimento e proliferação do câncer colorretal.

Alguns medicamentos como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) também já foram implicados no bloqueio das enzimas COX (ELWOOD *et al.*, 2009), entretanto seu uso pode trazer efeitos colaterais, por isso sua administração é questionada em uma população saudável. Portanto, o uso de um componente natural como gengibre que apresenta baixa toxicidade e têm o potencial de afetar as enzimas COX e LOX, e seus produtos é uma área potencial de investigação para a prevenção do câncer colorretal.

Em um estudo realizado na Universidade Médica de Kanazawa, foram utilizados camundongos com carcinogênese do cólon induzida quimicamente. O estudo teve como objetivo avaliar um dos componentes do gengibre (Zerumbone) na inibição da carcinogênese do cólon. Os resultados demonstraram efeitos preventivos ao diminuir tamanho do tumor, incidência e multiplicidade em modelos animais com câncer de cólon induzidos quimicamente carcinogênese (KIM *et al.*, 2009).

Em outro estudo, foi avaliado os efeitos analgésicos, antiinflamatórios e hipoglicemiantes do extrato etanólico de rizomas secos do gengibre em camundongos e ratos, ele mostrou que a PGE2 foi reduzida pela ingestão de gengibre no tecido normal do cólon após biópsias de uma população com risco normal para câncer colorretal (OJEWOLE, 2006).

Achados semelhantes também foram observados em humanos, como no estudo realizado por Jiang *et al.* (2013), com indivíduos com risco normal e aumentado para câncer colorretal, nos quais observou-se que o gengibre reduziu significativamente a expressão da proteína COX-1 em participantes com risco aumentado, mas não em participantes com risco normal.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Analisar através de uma revisão sistemática da literatura, a eficácia da suplementação de gengibre e/ou seus componentes na prevenção do desenvolvimento de câncer colorretal em humanos.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Verificar a dosagem a ser suplementada;
- Analisar os efeitos da suplementação sobre os diferentes níveis de risco para câncer colorretal;
- Comparar as alterações nas enzimas inflamatórias em pacientes sem uso e com uso desta suplementação.

#### **4 ARTIGO**

O presente trabalho está apresentado no formato de artigo requerido pela revista *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, cujas normas para submissão de artigos se encontram no anexo A.

## **Suplementação dos extratos da raiz do *Zingiber officinalis* na prevenção do câncer colorretal em humanos: Uma revisão sistemática**

Carla Mirella de Oliveira Ferreira<sup>1</sup>, Priscilla Régia de Andrade Calaça<sup>2</sup> e Luciana Gonçalves de Orange<sup>1</sup>

Universidade Federal de Pernambuco<sup>1</sup>, Universidade Federal Rural de Pernambuco<sup>2</sup>

### **RESUMO**

A associação entre os efeitos do gengibre sobre o risco no desenvolvimento do câncer colorretal vem sendo estudada; no entanto, ainda há poucos estudos publicados. Portanto, este estudo procurou avaliar a relação dos efeitos da suplementação do extrato da raiz do gengibre e seus componentes em indivíduos que apresentavam risco normal e aumentado para câncer colorretal. Uma pesquisa de revisão sistemática foi realizada, usando os bancos de dados PubMed, ScienceDirect, TripDatabase, Bireme e Scielo. Três estudos randomizados de alta qualidade foram selecionados. Os estudos demonstraram diferenças nos resultados da prostaglandina E2 entre os níveis de risco, apresentando redução em indivíduos com risco normal e um aumento da mesma em participantes com risco aumentado. Em relação a outros eicosanóides como 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE e 13-HODE achados semelhantes foram encontrados quando normalizados para proteína. Entretanto, mais estudos são necessários para esclarecer se os efeitos proporcionados pelo gengibre podem realmente prevenir este câncer.

Palavras-chave: Gengibre. Neoplasias do colo. Neoplasias colorretais.

### **Introdução**

O câncer colorretal é uma neoplasia que acomete o intestino grosso (cólon) e/ou reto. A doença surge através de alteração genética de células da mucosa colônica normal que evoluem para pólipos adenomatosos (BENSON 2007).

O câncer de cólon e reto possui relevância epidemiológica em nível mundial, uma vez que se trata da terceira neoplasia maligna mais comumente diagnosticada e a quarta principal causa de morte por câncer. Segundo o INCA (2018), estimou-se para o

Brasil para o biênio 2018-2019, 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 18.980 em mulheres. É observada grande variação geográfica, com taxas elevadas nos países mais desenvolvidos comparados àqueles menos desenvolvidos (CENTER, JEMAL, WARD, 2009; FERLAY *et al.* 2013).

O câncer colorretal é uma doença multifatorial que apresenta influência de hábitos alimentares, fatores genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida (BOYLE e LEON, 2002; SANDLER, 1996). Há fortes evidências sugerindo que fatores dietéticos estão envolvidos na sua etiologia. Esses fatores incluem alimentos, grupo alimentar e nutrientes (FUNG *et al.*, 2003). Segundo Dray *et al.* (2003), o alto consumo de carnes vermelhas, gorduras, álcool e a obesidade tem associação com o risco de desenvolvimento do câncer colorretal.

As medidas preventivas incluem uma dieta balanceada com uso limitado de gorduras saturadas, aumento do consumo de frutas e vegetais, e redução da ingestão de carne vermelha submetida a altas temperaturas. Também estão incluídos mudanças no estilo de vida como abandono do consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo, praticar atividades físicas e controle do peso corporal (MARLEY e NAN, 2016).

Em doenças inflamatórias intestinais como na retocolite ulcerativa, que é uma doença idiopática caracterizada por episódios recorrentes de inflamação, acometendo predominantemente a camada mucosa do cólon, leva a um dano crônico nas células da mucosa e favorecem o surgimento da displasia que dará origem à lesão maligna (JEWELL 1998). Devido essa relação, alguns estudos vêm utilizando alternativas como o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que inibem as enzimas ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e 2) e, assim, reduzem os níveis da prostaglandina E2 inflamatória (PGE2) tornando-se promissores agentes quimiopreventivos do câncer colorretal (ELWOOD *et al.* 2009). Entretanto, devido aos efeitos colaterais cardiovasculares e gastrointestinais proporcionados pela aspirina e outros AINEs, foram levantadas preocupações quanto a sua prescrição para uma população saudável (SOLOMON *et al.* 2005; JAMES *et al.* 2003).

Sendo assim, o uso de componentes nutricionais naturais que apresentem baixa toxicidade e com capacidade de afetar essas enzimas e seus produtos, torna-se uma área de grande interesse de investigação para a prevenção do câncer colorretal. Um desses

compostos nutricionais naturais é a raiz do gengibre (*Zingiber officinale*), que tem se mostrado inibir a 5-lipoxigenase (5-LOX) (MASCOLO *et al.*1989; SHARMA *et al.*1994) e as ciclooxigenase (COX-1 e -2) (KOO *et al.*2001; AMMIT *et al.*2003; TJENDRAPUTRA *et al.* 2001).

O gengibre, cujo nome científico é *Zingiber officinale Roscoe*, tem sido utilizado tanto na medicina natural tradicional quanto contemporânea, e é incluído nas farmacopeias no Reino Unido, Europa, China e Japão (WOHLMUTH *et al.* 2005). Diversos estudos demonstraram que os compostos como os gingerols e shogaols encontrados no gengibre são eficazes no alívio dos sintomas de doenças inflamatórias crônicas como a colite ulcerosa, artrite reumatoide, entre outras doenças inflamatórias, devido sua ação anti-inflamatória, antitumoral, antioxidante, bactericida e antiviral (NAGENDRA CHARI *et al.* 2013).

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo analisar através de uma revisão sistemática da literatura, a eficácia da suplementação de gengibre e/ou seus componentes na prevenção do desenvolvimento de câncer colorretal em humanos.

## **Materiais e Métodos**

### **Diretrizes**

Para a realização da revisão sistemática foram seguidas as diretrizes PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (MOHER *et al.* 2009).

### **Crítérios de elegibilidade**

Foram considerados artigos elegíveis para esta revisão sistemática, estudos originais realizados em humanos adultos e idosos de ambos os sexos que não apresentavam diagnóstico de câncer colorretal, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2009 a 2019, que relacionassem o consumo/suplementação do gengibre e/ou seus componentes com a redução do desenvolvimento desse tipo de câncer.

Foram considerados inelegíveis: a) artigos não originais (editoriais, resumos de congresso, capítulo de livro, tese e cartas); b) trabalhos com modelo experimental

animal; c) estudos com humanos que não estavam descritos nos critérios de elegibilidade.

### **Fonte de informação de identificação do estudo**

Foi realizada uma busca sistemática a fim de identificar o efeito da suplementação do gengibre e/ou seus componentes na prevenção do desenvolvimento do câncer colorretal. Utilizou-se bases de dados como PubMed, ScienceDirect, TripDatabase, Bireme e Scielo. Os termos de pesquisa utilizados foram: Câncer colorretal e/AND Câncer de cólon e/AND Gengibre.

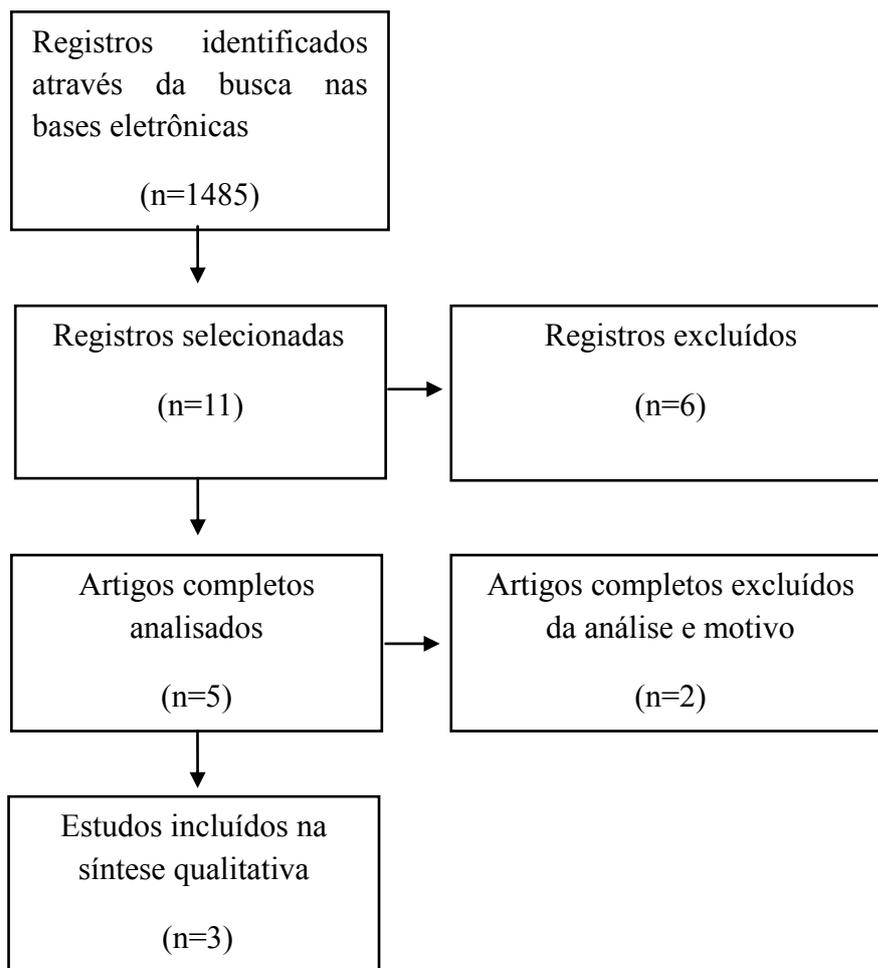
Para facilitar a coleta de dados e determinar os termos de inclusão e exclusão dos artigos, a hipótese clínica foi estruturada conforme o acrônimo PICO ou PECO, onde: P – Pacientes: adultos e idosos sem diagnóstico de câncer colorretal; I/E – Intervenção/Exposição: – Suplementação de gengibre e/ou seus componentes; C – Controle: pacientes adultos e idosos sem suplementação do gengibre e/ou seus componentes e sem diagnóstico de câncer colorretal; e O – desfecho (*outcome*): prevenção de desenvolvimento de câncer colorretal com a suplementação do gengibre e/ou seus componentes (BRASIL 2012).

### **Avaliação da qualidade dos artigos**

À avaliação sistemática da qualidade dos artigos foi realizada pela escala de Downs e Black (1998). Esta escala é reconhecida como “metodologicamente forte” e é mais flexível que outras, uma vez que permite avaliar de forma credível, um maior leque de tipos de estudo. Tem como vantagem a possibilidade de avaliar e destacar as potenciais forças e fraquezas dos estudos em avaliação (BENTO 2014).

O instrumento utilizado é composto por vinte e sete critérios que analisam os seguintes domínios: 1) relato dos resultados; 2) validade externa; 3) viés; 4) variável de confusão/viés de seleção; e 5) potência do estudo. Após avaliação, os critérios foram pontuados com valor “um” ou “dois” em alguns. A ausência de critério corresponde a avaliação de “zero”.

De modo a ilustrar o processo de seleção dos estudos, foi utilizado um diagrama de fluxo para identificação do estudo - adaptado por MOHER *et al.* (2009) (**Figura 1**).



**Figura 1.** Diagrama de fluxo para identificação do estudo - adaptado por MOHER *et al.* (2009).

## Resultados

Inicialmente, durante a busca foram identificados 1485 artigos nas bases de dados selecionadas. Onze artigos foram selecionados após remoção de duplicatas, artigos com acesso restrito e que não estavam incluídos nos critérios de elegibilidade estabelecidos. Posteriormente, com análise de títulos e resumos, seis registros foram excluídos. Por fim, com a verificação de textos completos, três artigos preencheram os critérios de elegibilidade determinados para síntese qualitativa e composição da revisão sistemática (**Figura 1**).

A média da pontuação obtida, segundo os critérios de Downs e Black (1998) foi de 25 pontos e todos os estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram escore de qualidade percentual acima de 50%.

Os dados com as características analisadas nos estudos e critérios considerados para risco normal e aumentado para câncer colorretal estão expostos no **Quadro 1**. As pesquisas foram realizadas em países estrangeiros, entre os anos de 2011 a 2015, sendo todos randomizados. O menor e maior tamanho amostral foi composto respectivamente por 21 e 50 indivíduos.

Os estudos realizados por Zick *et al* (2011,2015), tiveram como objetivos avaliar a suplementação do extrato da raiz do gengibre em indivíduos com risco normal e aumentado para câncer colorretal e verificar o efeito dessa suplementação sobre os eicosanóides prostaglandina E2(PGE2), ácido 5-hidroxi-eicosatetraenóico (5-HETE), ácido 12-hidroxi-eicosatetraenóico (12-HETE), ácido 15-hidroxi-eicosatetraenóico (15-HETE) e ácido 13-hidroxi-octadecadienóico(13-HODE).

Os estudos utilizaram como critérios para risco normal: sem história de familiar com câncer colorretal, nenhum parente de primeiro grau com câncer de cólon diagnosticado antes dos 60 anos e sem história pessoal de câncer colorretal e sem adenomas > 1 cm de tamanho ou contendo carcinoma *in situ*. Para risco aumentado: um parente de primeiro grau com câncer colorretal antes dos 60 anos, um anterior pólipos adenomatoso e câncer de cólon ressecado em estágio inicial (Dukes A, B ou C).

Não foram encontradas diferenças significativas para qualquer característica demográficas ou clínicas entre os grupos de tratamento das pesquisas. O estudo de Zick *et al* (2011), era composto por trinta participantes sendo distribuídos em dois grupos: placebo (n=16) e intervenção (n=14). A idade dos indivíduos variou entre 20 a 59 anos e menos da metade dos participantes eram do sexo masculino (48,5%) e mais da metade (63,6%) em relação a etnia se auto declararam caucasianos. A média do índice de massa corporal (IMC) foi de  $25,9 \pm 5,0$ . Já o de Zick *et al* (2015), participaram vinte e um indivíduos, sendo distribuídos em dois grupos: placebo (n=10) e intervenção (n=10). Os indivíduos eram mais velhos com idade entre 29 e 73 anos, 35% eram do sexo masculino e em relação a etnia a maioria dos participantes se auto declararam caucasianos (75%).

Quanto aos efeitos adversos durante ambas as pesquisas, não foram graves e não houveram diferenças significativas entre os grupos placebo e tratamento.

Os participantes do estudo de Zick *et al* (2011), receberam cápsulas contendo 250mg de lactose no grupo placebo; já o grupo intervenção recebeu as mesmas cápsulas, porém contendo 250mg do extrato seco da raiz do gengibre que em sua composição apresentava 15mg do componente gingerols (15%), do total e foi distribuído da seguinte forma: 5,38mg de 6-gingerol (2,15%), 1,80mg de 8-gingerol (0,72%), 4,19mg de 10-gingerol (1,78%) e 0,92mg de 6-shogal (0,37%). Os indivíduos foram orientados a ingerir oito cápsulas por dia, totalizando 2,0g/dia. O de Zick *et al* (2015) os indivíduos do grupo placebo receberam cápsulas contendo 2,0g/dia de lactose, já o grupo intervenção recebeu as mesmas cápsulas, porém contendo 2,0g/dia do extrato da raiz do gengibre, que em sua composição apresentava 15mg de um componente do extrato (gingerols) o que corresponde a 15% do total.

Ambas intervenções duraram cerca de vinte e oito dias e amostras da mucosa do cólon dos participantes foram retiradas através de duas sigmoidoscopia flexível, a primeira no início do tratamento e a segunda dentro de 24 horas ao final do dia vigésimo oitavo dia.

Os resultados mostraram uma alteração percentual média significativamente menor ( $p=0,05$ ) da PGE2 na mucosa do cólon do grupo que recebeu o extrato (-28%), após 28 dias de intervenção em comparação ao grupo placebo, quando normalizado para ácido araquidônico (AA). Entretanto, quando a PGE2 foi normalizada para proteína, os resultados não foram significativos ( $p = 0,16$ ), mas houve tendência sugerindo que o gengibre reduziu a PGE2 em comparação com placebo. Não houve diferenças significativas na variação percentual média entre o começo da intervenção e o vigésimo oitavo dia para qualquer um dos outros eicosanóides (HETE-5, -12, -15 e 13-HODE), quando normalizado para proteína. Em contraste, houve uma redução significativa no 5-HETE ( $p = 0,04$ ) no grupo gengibre em comparação com placebo e tendências para reduções significativas em 12-HETE ( $p = 0,09$ ) e 15-HETE ( $p = 0,06$ ) quando normalizadas para AA (Zick *et al*.2011).

Diferentemente os resultados obtidos por Zick *et al*. (2015), observou-se que não houve uma variação percentual média significativa dos eicosanóides entre o grupo placebo e o que recebeu o extrato quando normalizado para proteína e ácido araquidônico (AA), após vinte e oito dias de intervenção.

Por fim, o estudo realizado por Jiang *et al.* (2013), teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação da raiz do gengibre na concentração da ciclooxigenase-1(COX-1) em indivíduos com risco normal e aumentado para o câncer em questão. Foi dividido em duas etapas; entre janeiro de 2007 a junho de 2008 foram recrutados participantes com risco normal para câncer colorretal. Trinta pessoas foram selecionadas e randomizadas em dois grupos: placebo (n=16) e intervenção (n=14). Em relação a segunda etapa foram recrutados entre junho de 2009 a janeiro de 2010, indivíduos com risco aumentado para câncer colorretal. Foi composto por vinte participantes foram divididos em dois grupos, placebo (n=10) e gengibre (n=10). Os participantes dos dois ensaios foram semelhantes entre si, com exceção da idade. As pessoas do estudo com risco aumentado eram em média mais velhas, com média de idade de  $51 \pm 12,9$ , enquanto aqueles no estudo de risco normal tinham uma idade média de  $33,5 \pm 11,5$ .

Os participantes receberam a mesma composição e quantidade de cápsulas descrita pelo estudo de Zick *et al.* (2011), citado anteriormente. As orientações em relação à forma de ingestão, quantidade de dias de intervenção e a forma da retirada das amostras da mucosa do cólon também foram as mesmas.

Em relação a Ciclooxigenase-1(COX-1) não houve diferença significativa ( $p = 0,06$ ) na sua expressão entre os grupos gengibre e placebo para os participantes com risco normal. No entanto, os resultados indicaram que para os participantes com risco aumentado para câncer colorretal, a expressão proteica da COX-1 nas biópsias do cólon foi significativamente inibida ( $p = 0,03$ ), devido ao consumo do extrato da raiz de gengibre após 28 dias de intervenção em relação ao placebo. Houve uma diminuição da expressão da COX-1 colônica (23,8%) do início da intervenção até o período pós intervenção no grupo gengibre e aumento em sua expressão (18,9%) no grupo placebo.

**Quadro 1.** Características dos estudos selecionados para revisão sistemática “A relação da suplementação do gengibre e/ou seus componentes com a prevenção do câncer colorretal”

Autor	Local/Ano	Tipo de estudo	Características População	Critérios para classificação de risco para câncer colorretal	Critérios de exclusão	Grupo intervenção	Grupo controle	Indicadores analisados	Fechamento
Zick <i>et al.</i>	EUA/ 2011	Randomizado Controlado Duplo cego	- Ter 18 anos ou mais - Ter boa saúde, conforme definido por um médico história, exame físico e triagem de exames de sangue (triagem química, hemograma completo). - Não fazer uso de medicação crônica foi permitido e os participantes não puderam	<b>Risco normal</b> -Sem história de familiar com câncer colorretal; -Nenhum parente de primeiro grau com câncer de cólon diagnosticado antes dos 60 anos; -Sem história pessoal de câncer colorretal e sem adenomas > 1 cm de tamanho ou contendo carcinoma in situ.	-Indivíduos com história de úlcera, hemorragia gastrointestinal de úlceras gástricas ou duodenais ou secreção de gastrina tumores; -Mulheres grávidas ou lactantes; -Com história de doença cardiovascul	-14 participantes -Os participantes foram instruídos a tomar oito cápsulas de 250 mg contendo extrato seco de raiz de gengibre diariamente durante 28 dias.	-16 participantes -Os participantes foram instruídos a tomar oito cápsulas de 250 mg contendo lactose diariamente durante 28 dias.	-Foram analisadas as concentrações dos eicosanoides: -Prostaglandina E2 (PGE2) -Ácido 5-hidroxi-eicosatetraenóico (5-HETE) -Ácido 12-hidroxi-eicosatetraenóico (12-HETE) -Ácido 15-hidroxi-eicosatetraenóico (15-HETE) -Ácido 13-hidroxi-octadecadienóico	Houve uma diminuição significativa na variação percentual média da PGE2 (p = 0,05) e 5-HETE (p = 0,04), e uma tendência de reduções significativas em 12-HETE (p = 0,09) e 15-HETE (p = 0,06) quando normalizado para ácido araquidônico livre.

			tomar aspirina ou AINEs durante o estudo ou 14 dias antes da primeira dose da intervenção.		ar;  -Intolerantes a lactose;  -Indivíduos com alergia ao gengibre.			co(13-HODE).	
Jiang <i>et al.</i>	EUA/ 2013	Randomizado controlado  Duplo cego	-Adultos saudáveis com 18 anos ou mais.  -Os participantes foram orientados a não tomar qualquer corticosteróide, AINE ou aspirina durante ou dentro de 14 dias após o início estudo nem poderiam ter ingerido quaisquer suplementos de	<b>Risco normal</b>  -Sem histórico de síndromes de câncer colorretal familiar;  -Sem parentes de primeiro grau antes dos 60 anos diagnosticados com câncer de cólon;  -Sem adenomas > 1 cm de tamanho ou contendo carcinoma in situ;  -Sem histórico de		<b>Estudo 1</b>  <b>Com risco normal</b>  -16 participantes  -Os participantes foram solicitados a tomar oito cápsulas com 250 mg de extrato de gengibre por dia, totalizando 2,0 g / dia durante	<b>Estudo 1</b>  <b>Com risco normal de CRC</b>  -14 participantes  -Os participantes tomaram as mesmas quantidades de cápsulas, porém contendo 250mg lactose durante 28	Níveis de COX-1 e 15-PGDH.	-Os participantes com risco aumentado de, tiveram  redução do nível de proteína COX-1 colônica (23,8% ± 41) em comparação ao grupo placebo (18,9% ± 52p = 0,03).  -Os níveis de proteína de 15-PGDH no cólon não foram alterados.  -Em participantes com risco normal, nem os níveis de proteína de COX-1 nem de 15-PGDH no cólon foram

			gingibre ou alimentos que contenham gengibre.	câncer colorretal.  <b>Risco aumentado</b>  -Um parente de primeiro grau diagnosticado de câncer colorretal antes dos 60 anos;  -CRC anterior, que deve ter sido totalmente extirpado e Duke's A ou B; ou uma história de um adenoma prévio.		28 dias.  <b>Estudo 2</b>  <b>risco aumentado</b>  -10 participantes	dias.  <b>Estudo 2</b>  <b>Risco aumentado</b>  -10 participantes		alterados pelo consumo de gengibre.
Zick <i>et al</i>	EUA/ 2015	Randomizado Controlado Duplo cego	-Indivíduos saudáveis com risco aumentado para câncer colorretal;	<b>Risco aumentado</b> -Um parente de primeiro grau com câncer colorretal antes	- Intolerantes à lactose;  - Teve um diagnóstico de úlcera	-Os participantes receberam uma dose de 2,0 g de extrato de raiz	-Os participantes receberam uma dose de 2,0g de lactose em cápsulas	Foram analisadas as concentrações dos eicosanoides:  -Prostaglandina E2	-Houve uma redução significativa na mucosa colônica normal de AA e concentrações significativamente aumentadas de LTB4,

			<p>-Ter 18 anos ou mais.</p>	<p>dos 60 anos;</p> <p>-Um anterior pólipos adenomatoso;</p> <p>-Câncer de cólon ressecado em estágio inicial (Dukes A, B ou C).</p>	<p>péptica;</p> <p>-Hemorragia gastrointestinal</p> <p>- tumores secretores de gastrina;</p> <p>-Tinha uma alergia conhecida ao gengibre;</p> <p>-Estavam tomando suplementos ou medicamentos que podiam obscurecer a capacidade de detectar efeitos antiinflamatórios</p> <p>-Mulheres grávidas ou</p>	<p>de gengibre energizado (Z. officinale) em cápsulas vermelhas opacas durante 28 dias.</p> <p>-10 participantes</p>	<p>vermelhas opacas durante 28 dias.</p> <p>-11 participantes</p>	<p>(PGE2)</p> <p>-Ácido 5-hidroxiicosatetraenóico (5-HETE)</p> <p>-Ácido 12-hidroxiicosatetraenóico (12-HETE)</p> <p>-Ácido 15-hidroxiicosatetraenóico (15-HETE)</p> <p>-Ácido 13-hidroxiocetadecadienóico (13-HODE).</p> <p>-Leucotrieno B4 (LTB4)</p>	<p>quando normalizado para proteína.no grupo que recebeu o extrato.</p> <p>-Gengibre não teve efeito significativo sobre qualquer outro eicosanóide incluindo PGE2 no tecido quando normalizado para proteína ou AA.</p> <p>- O gengibre aumentou os eicosanoides além da PGE2, em comparação placebo, quando normalizado para AA ou proteína, mas esses aumentos não foram estatisticamente significantes.</p>
--	--	--	------------------------------	--	---	--	---	---	---

					lactantes;				
--	--	--	--	--	------------	--	--	--	--

-Pessoas com  
câncer de  
cólon  
hereditário  
sem polipose  
ou polipose  
adenomatosa  
familiar  
(HNPCC /  
FAP);

-Doença  
inflamatória  
intestinal;

-Distúrbios  
da  
coagulopatia.

## Discussão

Foram consideradas para esta revisão, análises sobre o comportamento da expressão da COX-1 e síntese/secreção de eicosanóides, após ingestão do extrato de gengibre por indivíduos com risco normal e aumentado para desenvolvimento de câncer colorretal.

Inicialmente, destaca-se que os estudos em questão fizeram comparações das concentrações dos eicosanóides presentes nas biópsias obtidas da mucosa do cólon dos participantes, através de dois tipos de mensurações. A primeira consiste nos níveis de eicosanóides por quantidade de proteína presente na mucosa, assim refletindo as concentrações absolutas deles no tecido. O segundo reflete os níveis de eicosanóides por quantidade de ácido araquidônico livre, que podem refletir atividade enzimática das enzimas COX E LOX, pois quando bloqueadas, uma menor quantidade de substrato é metabolizada, assim observa-se o aumento nos níveis de AA e redução nos níveis de eicosanóides (ZICK *et al.*,2011).

Os achados encontrados (ZICK *et al.* .2011,2015), em seus dois estudos demonstram resultados conflitantes, em relação as concentrações de eicosanóides em diferentes níveis de risco para o câncer.

Zick et al. (2011), apresentou resultados positivos, o extrato da raiz do gengibre promoveu uma diminuição nos níveis de prostaglandina E2 (PGE2) em biópsias do colón de indivíduos com risco normal, quando normalizados para o ácido araquidônico.

Em contraste, no estudo composto por indivíduos com risco aumentado, apresentou achados negativos, pois o extrato não teve efeito sobre a PGE2 no intestino, tanto quando normalizados para proteína como para o AA, embora as concentrações de PGE2 apresentaram aumentos (ZICK *et al.*.2015).

As prostaglandinas podem contribuir para proliferação de células do cólon. A PGE2 em específico acelera o crescimento tumoral (CORPET e PIERRE, 2003) devido ao aumento da proliferação de células colônicas e pela ação antiapoptótica (COLDITZ *et al.* 1997). Ainda podem reduzir a atividade de células natural Killer (MAZZEO 1994) e contribui para metástases (HOFFMAN 1994).

Observando os efeitos do extrato sobre outros eicosanóides como 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE e 13-HODE não foram vistas mudanças sobre a variação percentual entre o começo da intervenção e o final (vigésimo oitavo dia), quando normalizado para proteína. Por outro lado, uma redução em 5-HETE e decréscimo em 15-HETE, quando normalizados para AA livre foi demonstrada em indivíduos com risco normal e que receberam a intervenção quando comparados com o placebo (ZICK *et al.* 2011). Achados semelhantes também foram encontrados por Zick *et al.* (2015), com indivíduos com risco aumentado, não havendo mudanças quando normalizados para AA. Entretanto, esses participantes ainda apresentaram aumentos nas concentrações de todos eicosanóides, quando comparados com o grupo que recebeu o placebo ao final da intervenção quando normalizado para qualquer método. Os resultados obtidos contrastam com os esperados, pois a redução na concentração de alguns destes eicosanóides demonstrariam uma prevenção no desenvolvimento do câncer colorretal.

Alguns estudos demonstram que o 5-HETE e 12-HETE foram implicados no desenvolvimento do câncer colorretal (MELSTROM *et al.* 2008). O 5-HETE e 12-HETE são produzidos através das enzimas 5-LOX e 12-LOX respectivamente, que utilizam como substrato o ácido araquidônico. Ambas desempenham um papel importante na promoção do crescimento tumoral (ANDERSON *et al.* 1998; GHOSH *et al.* 1998). Foi visto que a expressão de 5-LOX é regulada positivamente em amostras de câncer colorretal humano, e isso se correlaciona com o tamanho do tumor, a profundidade e a invasão do vaso (SOUMAORO *et al.* 2006).

Diferentemente os eicosanóides 15-HETE e 13-HODE atuam como substâncias anti-inflamatórias promovendo uma proteção contra este câncer. Eles são sintetizados a partir de dois tipos diferentes de 15-LOXs, a 15-LOX-1 que metaboliza principalmente o ácido linoleico produzindo o 13-HODE, mas também converte o ácido araquidônico (AA) em 15-HETE e 15-LOX-2 que preferencialmente converte o AA em 15-HETE. Esses metabólitos das LOXs podem inibir a proliferação celular e induzir a apoptose em vários tipos de câncer humano (SHUREIQI *et al.* 1999; CHEN *et al.* 2003). O estudo de Zick *et al.* (2011) mostrou que houve tendências de reduções significativa para 15-HETE, apesar de se apresentar como um resultado não esperado devido as suas propriedades, essa redução pode estar relacionada ao efeito do extrato sobre a enzima que o produz.

Segundo Zick *et al* (2015) as diferenças entre vários estudos podem estar relacionadas a diferentes doses e formulações dos produtos feitos a partir do gengibre, absorção e metabolismo do gengibre em ambientes *in vivo*, ou em seus efeitos diferenciados em diferentes tipos de tecido ou em situações de inflamação. A situação de inflamação nos diferentes níveis de risco que foram avaliados por estes dois estudos, podem estar envolvidos nesses resultados que diferem entre si nas concentrações de alguns eicosanóides. Sendo assim, os resultados encontrados por Zick *et al* (2011) se apresentam como bastante relevantes, demonstrando que o extrato do gengibre parece ter um efeito anti-inflamatório no cólon de pessoas com risco normal.

Ainda segundo o estudo de Zick *et al* (2015), foi observado uma variabilidade nos aumentos percentuais médios das concentrações destes eicosanóides. Os autores relatam que a resposta do extrato do gengibre é altamente heterogênea nos participantes com risco aumentado, alguns não apresentaram nenhuma mudança, outros demonstraram uma redução e outros grandes aumentos nos níveis destes eicosanóides.

Quanto a COX-1 o extrato não promoveu diferença na sua expressão entre os grupos gengibre e placebo para os participantes com risco normal, apresentando um ligeiro decréscimo de sua expressão no grupo intervenção e um aumento no grupo placebo. No entanto, os resultados indicaram que para os participantes com risco aumentado, a expressão proteica da COX-1 nas biópsias do cólon foi inibida nos indivíduos que receberam o extrato, em comparação com um aumento dos que receberam o placebo (JIANG *et al.* 2013). Este fato confirma os dados que foram demonstrados nos estudos com indivíduos sem risco acima de forma indireta, pois a inibição da COX-1 irá implicar na redução de eicosanóides pró-inflamatórios.

A redução na expressão da ciclooxigenase-1 (COX-1) traz resultados benéficos, uma vez que a COX-1 é uma enzima pró-inflamatória responsável pela produção de alguns eicosanóides a partir do ácido araquidônico, ela é expressa em maior quantidade nos tumores colônicos, promovendo um aumento do nível de prostaglandinas E2 (Corpet e Pierre, 2003). Sendo assim o extrato da raiz do gengibre atua como mecanismo de proteção contra o câncer colorretal, pois ao inibir a COX-1 impede que ela converta o ácido araquidônico em eicosanóides pró-inflamatórios que apresentam papel importante na iniciação deste câncer.

Por fim, os estudos relatam limitações semelhantes, dentre elas estão o pequeno tamanho das amostras, impossibilitando análises adicionais de subgrupos por tipo de risco,

por exemplo, histórico familiar, adenoma anterior entre outros e o curto período de intervenção. Também ressaltam a importância das análises de alguns fatores como variáveis sociodemográficas, idade, raça gênero e IMC que podem interferir nos resultados da pesquisa.

Outra limitação é a variabilidade de eiconanóides na mucosa do cólon, variação pode ser devido aos diferentes locais do cólon, tanto entre como dentro das pessoas. Além disso, estudos futuros podem precisar se concentrar em resultados com menor variabilidade, do que os eicosanóides teciduais, tais como marcadores de proliferação, diferenciação e apoptose, que já foram demonstrados ser significativamente afetado em humanos pelo gengibre.

Portanto, vê-se a necessidade de outros estudos que avaliem o consumo do gengibre em suas variadas formas (in natura, condimentar, chás etc), em indivíduos com características mais homogêneas e maior controles de outros vieses, já anteriormente citados.

### **Conclusão**

A análise dos estudos encontrados, demonstraram que o extrato da raiz de gengibre na dose de 2,0g/dia em humanos, parece exercer efeitos preventivos na mucosa do cólon dos indivíduos, de forma diferenciada a depender da característica do grupo avaliado (com risco e sem risco para o câncer colorretal) e das variáveis analisadas.

Sendo assim, percebe-se a necessidade de estudos com uma amostra mais representativa, maior tempo de intervenção, outras formas de suplementação com gengibre (diferentes formas de preparo), bem como da análise de outros marcadores envolvidos no desenvolvimento do câncer colorretal para maior entendimento dessa relação.

### **Declaração de divulgação**

Todos os autores não têm conflitos de interesse

### **Financiamento**

Sem financiamento.

## Referências

- ALBERTS, B. *Et al.* **Biologia molecular da célula**, 3º ed. Porto Alegre, Artmed, 1997. p 864-865; 869-870; 1256-1261; 1267- 1270; 1273-1286.
- BENSON AB. Epidemiology, disease progression and economic burden of colorrectal cancer. **Journal of & Specialty Managed Care Pharmacy**, Alexandria,v.6, n.13, p.5-8, 2007.
- BOYLE, P.; LEON, M. E. Epidemiology of colorectal cancer. **British Medical Bulletin**, London, v. 64, n. 1, p. 1-25, 2002.
- CENTER, M. M.; JEMAL, A.; WARD, E. International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 18, n. 6, p. 1688-1694, 2009.
- ELWOOD, Peter C. et al. Aspirin, salicylates, and cancer. **The Lancet**, London,v. 373, n. 9671, p. 1301-1309, 2009.
- FERLAY, J. *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, **cancer incidence and mortality worldwide**. Lyon, France: IARC, 2013.
- FORTES, Renata Costa *et al.* Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. **Revista brasileira de cancerologia**,Rio de Janeiro,v. 53, n. 3, p. 277-89, 2007.
- FRIEDRICH, Roberta Roggia. **A influência da alimentação no câncer colorretal**. Trabalho de conclusão de especialização – Faculdade de Medicina,Universidade Federal do Rio Grande de Sul,Porto Alegre,2008.
- HONN, Kenneth V. *et al.* 12-lipoxygenases and 12 (S)-HETE: role in cancer metastasis. **Cancer and Metastasis Reviews**, Boston, v. 13, n. 3-4, p. 365-396, 1994.
- JAMES, Martin W.; HAWKEY, Christopher J. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) damage in the human gastrointestinal tract. **British journal of clinical pharmacology**, London,v. 56, n. 2, p. 146-155, 2003.

JEWEL, D. P. Ulcerative colitis. *In*: FELDMAN. M.; SCHARSCHIMDT, B. F.; SLEISENGER, M. H. **Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis and management**. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.

JIANG, Yan *et al.* Effect of ginger root on cyclooxygenase-1 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression in colonic mucosa of humans at normal and increased risk of colorectal cancer. **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, Oxford, v. 22, n. 5, p. 455, 2013.

KOO, Karen LK *et al.* Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid-induced human platelet serotonin release and aggregation. **Thrombosis research**, Elmsford, v. 103, n. 5, p. 387-397, 2001.

LEE, Sun IL; ZUO, Xiangsheng; SHUREIQI, Imad. 15-Lipoxygenase-1 as a tumor suppressor gene in colon cancer: is the verdict in?. **Cancer and Metastasis Reviews**, Boston, v. 30, n. 3-4, p. 481-491, 2011.

LUNZ, Wellington; MOREIRA, Ana Paula Boroni; VIANA, Elaine Cristina. Mecanismos de proteção contra o câncer colorretal pelo exercício e atividade física. **Revista Digital Efdportes**, Buenos Aires, v. 11, p. 102, 2006.

MELSTROM, Laleh G. *et al.* Overexpression of 5-lipoxygenase in colon polyps and cancer and the effect of 5-LOX inhibitors in vitro and in a murine model. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 14, n. 20, p. 6525-6530, 2008.

MARLEY AR, NAN H. Epidemiology of colorectal cancer. **Int J Mol Epidemiol Genet.**, Madison, v. 3, n.7, p.105-114, 2016.

NAGENDRA K.L,*et al.* Enzymeassisted extraction of bioactive compounds from ginger (*Zingiberofficinale* Roscoe). **Food Chemistry**, Barking, v. 15 n. 139(1-4), p. 509-514, 2013.

SILVA, Márcio; ERRANTE, Paolo Ruggero. Câncer colorretal: Fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, São Paulo, v. 13, n. 33, p. 133-140, 2017.

SANDLER, R. S. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 25, n.4, p.717-735, 1996.

SOLOMON, Scott D. *et al.* Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 352, n. 11, p. 1071-1080, 2005.

WARD, L. S. Entendendo o Processo molecular da tumorigênese. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4 ago. 2002.

TUNCER, Sinem; BANERJEE, Sreeparna. Eicosanoid pathway in colorectal cancer: Recent updates. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 21, n. 41, p. 11748, 2015.

VIEIRA, Nichelle Antunes *et al.* Efeito anti-inflamatório do gengibre e possível via de sinalização. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 35, n. 1, p. 149-162, 2014.

VILELA, Lízia Colares. Atividade das ciclooxigenases e síntese de prostaglandina E2 em linhagens de adenocarcinoma mamário humano e em células do tumor ascítico de Ehrlich. 2007.

ZICK, Suzanna M. *et al.* Phase II study of the effects of ginger root extract on eicosanoids in colon mucosa in people at normal risk for colorectal cancer. **Cancer Prevention Research**, 07927619446v. 4, n. 11, p. 1929-1937, 2011.

ZICK, Suzanna M. *et al.* Pilot clinical study of the effects of ginger root extract on eicosanoids in colonic mucosa of subjects at increased risk for colorectal cancer. **Molecular carcinogenesis**, New York, v. 54, n. 9, p. 908-915, 2015.

TJENDRAPUTRA, Effie *et al.* Effect of ginger constituents and synthetic analogues on cyclooxygenase-2 enzyme in intact cells. **Bioorganic chemistry**, New York, v. 29, n. 3, p. 156-163, 2001.

YUAN, Huiling *et al.* 15-Lipoxygenases and its metabolites 15 (S)-HETE and 13 (S)-HODE in the development of non-small cell lung cancer. **Thorax**, London, v. 65, n. 4, p. 321-326, 2010.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste trabalho foi apresentada uma revisão sistemática, baseada em estudos científicos que abordavam o papel do gengibre e seus componentes na prevenção do câncer colorretal. Observou-se que o gengibre parece exercer efeitos preventivos na mucosa do cólon de indivíduos, de forma diferenciada a depender do nível de risco que eles apresentam (risco normal e aumentado).Entretanto, devido às limitações citadas(tamanho da amostra, tempo de intervenção e forma de ingestão mais efetiva), percebe-se a necessidade de estudos com uma amostra mais representativa, maior tempo de intervenção, outras formas de suplementação com gengibre (diferentes formas de preparo), bem como da análise de outros marcadores envolvidos no desenvolvimento do câncer colorretal para maior entendimento dessa relação.

## REFERÊNCIAS

- ARNOLD, M. *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**. London, v. 66, n. 4, p.683-691, 2017.
- AHMADI A, POLAYK S, DRAGANOV PV. Colorrectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: The search continues. **World J Gastroenterol**, Beijing, v.1, n.15, p.61-66, 2009.
- ALBERTS, B. *Et al.* **Biologia molecular da célula**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 1997.
- ALTHMAN, R. D. E MARCUSSEN, K. C. (2001). Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. Atlanta, **Arthritis & Rheumatology**, 44, pp. 2531-2538.
- ALTEMBURG, F.L.; BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; VON BAHTEN, L. C. A pesquisa de sangue oculto nas fezes associadas a um questionário e Sintomas na Prevenção do Câncer Colorretal. **Revista Brasileira Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v.1, n.29, p.57-64, 2009.
- AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH FUND. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. Washington. United States of America by RR Donnelley. 2007.
- BALLESTER V, RASHTAK S, BOARDMAN L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. **World J Gastroenterol**, Beijing, v.5, n.22, p.1736-1744, 2016.
- BENSON AB. Epidemiology, disease progression and economic burden of colorectal cancer. **Journal of & Specialty Managed Care Pharmacy**, Alexandria, v. 6, n.13, p.5-8, 2007.
- BLOEMENDAAL, A. L. A. et al. Double-barrelled wet colostomy formation after pelvic exenteration for locally advanced or recurrent rectal cancer. **Colorectal Disease**, Oxford, v. 18, n. 11, p. O427-O431, 2016.
- BOYLE, P.; LEON, M. E. Epidemiology of colorectal cancer. **British Medical Bulletin**, London, v. 64, n. 1, p. 1-25, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **Sistema de informações sobre mortalidade**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo: **Patologia Geral**. 5 ed. 2013: Guanabara Koogan.
- BROWN, Amy C. et al. Ginger's (*Zingiber officinale* Roscoe) inhibition of rat colonic adenocarcinoma cells proliferation and angiogenesis in vitro. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and**

**Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, London ,v. 23, n. 5, p. 640-645, 2009.

CÂRTÂNĂ, E. T.; GHEONEA, D.I.; SĂFTOIU, A. Advances in endoscopic ultrasound imaging of colorectal diseases. **World J Gastroenterol**, Beijing, v. 25, n.22, p.1756-1766, 2016.

CENTER, M. M.; JEMAL, A.; WARD, E. International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 18, n. 6, p. 1688-1694, 2009.

CHAVES, P. L, GORINI, M.I.P.C. Qualidade de vida do paciente com câncer do colorretal em quimioterapia ambulatorial. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre (RS), v.4, n.32, p.767-773, 2011.

COOK, Leah M.; HURST, Douglas R.; WELCH, Danny R. Metastasis suppressors and the tumor microenvironment. In: **Seminars in cancer biology**.Dordrecht Academic. Press, 2011. p. 113-122.

CONCEIÇÃO, *et al.* **Efeitos do Gengibre, do Alho e do Funcho na Saúde**.Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

COTTI GCC, SANTOS FPSS, SEBASTIANES FM, *et al.* Genética do câncer colorretal. **Revista de Medicina**, São Paulo, v.2/4, n.79, p. 45-64, 2000.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS T. Robbins - **Patologia Estrutural e Funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p 233-241; 250-273; 277-283.

CUNHA, *et al.* As bases genéticas de formação do câncer: revisão de literatura. In: **Proceedings of Safety, Health and Environment World Congress**. 2014.

ELWOOD, Peter C. *et al.* Aspirin, salicylates, and cancer. **The Lancet**, London,v. 373, n. 9671, p. 1301-1309, 2009.

FANG CB. Rastreamento do câncer colorretal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo,v.4, n.48, p.286-286, 2002.

FORTES, Renata Costa *et al.* Hábitos dietéticos de pacientes com câncer colorretal em fase pós-operatória. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 3, p. 277-89, 2007.

FERLAY, J. *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, **cancer incidence and mortality worldwide**. Lyon, France: IARC, 2013.

FRIEDRICH, Roberta Roggia. **A influência da alimentação no câncer colorretal**. 2008. Trabalho de conclusão de especialização (Especialização em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande de Sul, Porto Alegre, 2008.

GARAFOLO, Adriana *et al.* Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.17, n. 4, p.491-505, 2004.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p 1043- 1045, 1048-1051, 1061, 1068.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer** / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: Inca, 2011. 128 p.:il.

JAMES, Martin W.; HAWKEY, Christopher J. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) damage in the human gastrointestinal tract. **British journal of clinical pharmacology**, London, v. 56, n. 2, p. 146-155, 2003.

JEWEL, D. P. Ulcerative colitis. *In*: FELDMAN. M.; SCHARSCHIMDT, B. F.; SLEISENGER, M. H. **Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis and management**. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.

JIANG, Yan *et al.* Effect of ginger root on cyclooxygenase-1 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression in colonic mucosa of humans at normal and increased risk of colorectal cancer. **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, Oxford, v. 22, n. 5, p. 455, 2013.

KOO, Karen LK *et al.* Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid-induced human platelet serotonin release and aggregation. **Thrombosis research**, Elmsford, v. 103, n. 5, p. 387-397, 2001.

LEMOS, F. A.; LIMA, R. A. G.; MELLO, D. F. Assistência à criança e ao adolescente com câncer: a fase da quimioterapia intratecal. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 12, n. 3, jun. 2004.

LESER, S.M; SOARES, E. A. Aspectos nutricionais e atividade física na prevenção do câncer colorretal. **Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação Nutrição**, São Paulo, v. 21, p. 121-145, 2001.

LEWIN, B. **Genes VII**. Porto Alegre: Artmed, 2001.

MAHADY, Gail B. *et al.* Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. **Anticancer research**, Athens, v. 23, p. 3699, 2003.

MASCOLO, N. *et al.* Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale*). **Journal of ethnopharmacology**, Lausanne, v. 27, n. 1-2, p. 129-140, 1989.

MARTLING, A. *et al.* Risk of second primary cancer in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. **British Journal of Surgery**, Bristol, v. 104, n. 3, p. 278-287, 2017.

MARLEY AR, NAN H. Epidemiology of colorectal cancer. **Int J Mol Epidemiol Genet.**, Madison, v. 3, n.7, p.105-114, 2016.

MEGO, Michal; MANI, Sendurai A.; CRISTOFANILLI, Massimo. Molecular mechanisms of metastasis in breast cancer—clinical applications. **Nature reviews Clinical oncology**, Bethesda, v. 7, n. 12, p. 693, 2010.

MERGENER, Klaus; POTTER, Nicholas T. Colorectal Cancer Screening Recommendations. **Jama**, New York, v. 316, n. 16, p. 1716-1716, 2016.

NAGENDRA K.L,*et al.* Enzymeassisted extraction of bioactive compounds from ginger (*Zingiberofficinale* Roscoe). **Food Chemistry**, Barking, v. 15 n. 139(1-4), p. 509-514, 2013.

NICOLUSSI AC, SAWAD NO. Qualidade de vida de pacientes com câncer do colorretal em terapia adjuvante. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 2, v.22, p.155-161, 2009.

NURTJAHJA-TJENDRAPUTRA, Effie et al. Effective anti-platelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of ginger. **Thrombosis research**, Elmsford, v. 111, n. 4-5, p. 259-265, 2003.

PARKIN, D. Max et al. Global cancer statistics, 2002. **CA: a cancer journal for clinicians**, New York, v. 55, n. 2, p. 74-108, 2005.

PALATTY, Princy Louis et al. Ginger in the prevention of nausea and vomiting: a review. **Critical reviews in food science and nutrition**, Boca Raton ,v. 53, n. 7, p. 659-669, 2013.

PASTERNAK, J. J. **Uma introdução a genética molecular humana**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p 340- 348.

PIERCE, B. A. **Genética: um enfoque conceitual**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 2004. p 602-610.

REDDY EV, RAZVI MH, MOHAN N, *et al.* Rectal cancer: Time to change?.**The National Medical Journal of India**, Hyderabad, v. 3, n. 28, p.135-136, 2015.

ROLNY, Peter. The need for surgery after endoscopic treatment of colorectal neoplasms is the most important outcome criterion. **Endoscopy**, Stuttgart, v. 49, n. 01, p. 80-82, 2017.

SANDLER, R. S. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 25, n.4, p.717-735, 1996.

SILVA, Márcio; ERRANTE, Paolo Ruggero. Câncer colorretal: Fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, São Paulo, v. 13, n. 33, p. 133-140, 2017.

SHARMA, Jagdish N.; SRIVASTAVA, Krishna C.; GAN, Ee K. Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats. **Pharmacology**, Basel (Switzerland), v. 49, n. 5, p. 314-318, 1994.

SIDDARAJU, M. N. E DHARMESH, S. M. (2007). Inhibition of gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase and Helicobacter pylori growth by phenolic antioxidants of Zingiber officinale. **Molecular Nutrition e Food Research**, 51, pp. 324-332.

SOLOMON, Scott D. et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 352, n. 11, p. 1071-1080, 2005.

STEVENS, A.; LOWE, J. S. **Patologia**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2002. p 34-4.

TJENDRAPUTRA, Effie et al. Effect of ginger constituents and synthetic analogues on cyclooxygenase-2 enzyme in intact cells. **Bioorganic chemistry**, New York, v. 29, n. 3, p. 156-163, 2001.

TSVETANOVA DIMOVA R, *et al.* The Effect of educational intervention on the patient's willingness to carry out the immunochemical faecal occult blood test for colorectal Cancer. **Zdr Varst.**, Ljubljana, v.3,n.54, p.230-237, 2015.

PRAKASH, Usha NS; SRINIVASAN, Krishnapura. Gastrointestinal protective effect of dietary spices during ethanol-induced oxidant stress in experimental rats. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, Ottawa, v. 35, n. 2, p. 134-141, 2010.

VIEIRA, Nichelle Antunes *et al.* Efeito anti-inflamatório do gengibre e possível via de sinalização. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 35, n. 1, p. 149-162, 2014.

WARD, L. S. Entendendo o Processo molecular da tumorigênese. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4 ago. 2002.

WINAWER S, *et al.* Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterol.*, Baltimore, v.2, n.124, p.544-560, 2003.

WOHLMUTH, H.; LEACH D. N.; SMITH, M. K.; MYERS, S. P. Gingerol content of diploid and tetraploid clones of ginger (*Zingiberofficinale* Roscoe). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 53, n. 14, p. 5772-5778, 2005.

ZICK, Suzanna M. *et al.* Phase II study of the effects of ginger root extract on eicosanoids in colon mucosa in people at normal risk for colorectal cancer. **Cancer Prevention Research**, Philadelphia, v. 4, n. 11, p. 1929-1937, 2011.

ZICK, Suzanna M. *et al.* Pilot clinical study of the effects of ginger root extract on eicosanoids in colonic mucosa of subjects at increased risk for colorectal cancer. **Molecular carcinogenesis**, New York, v. 54, n. 9, p. 908-915, 2015.

## ANEXO A – NORMAS DA REVISTA INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCES AND NUTRITION

- Deve ser escrito com os seguintes elementos na seguinte ordem: página de título; resumo; palavra-chave; introdução do texto principal; materiais e métodos; resultados; discussão; conclusão; reconhecimento; declaração de divulgação; financiamento; referências; apêndices (conforme apropriado); tabela (s) com legenda (s) (em páginas individuais); figuras; legendas de figuras (como uma lista);
- Fonte Times New Roman tamanho 14 para o título e os demais tamanho 12;
- Não deve ter mais de 8000 palavras, incluindo tabelas, referências e legendas de figuras;
- Deve conter um resumo não estruturado de 150 palavras;
- Deve conter entre 3 e 6 palavras-chave;
- As referências no texto consistem no sobrenome do autor ou autores e o ano de publicação do documento;
- Quando houver um autor coloque o nome e o ano em parênteses. Não há pontuação entre nome e ano;
- Com dois autores forneça os dois nomes na referência em texto, separados por "e";
- Quando houver três ou mais autores dê apenas o nome do primeiro autor seguido de *et al.* (não em itálico) e no ano;
- Se os nomes do primeiro autor e os anos de publicação forem idênticos para várias referências, incluem nomes de co-autor suficientes para eliminar a ambiguidade;
- Distinguir os trabalhos do mesmo autor publicados em anos diferentes, colocando os anos em sequência cronológica, separados por uma vírgula;
- Quando várias referências no texto ocorrem no mesmo ponto, dê-as em ordem cronológica ordem separada por ponto e vírgula;

- Múltiplas obras do mesmo autor distinguir os trabalhos do mesmo autor publicados em anos diferentes, colocando os anos em sequência cronológica, separados por uma vírgula;
- Separe as referências no texto do texto adjacente por espaços únicos antes e depois deles, exceto quando eles são seguidos por um sinal de pontuação. Esta separação é para facilitar localizando a referência;
- Ao final nas referências do artigo coloque em ordem alfabética por autor.