

## Efeitos do gengibre (*Zingiber officinale*) em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia

Effects of ginger (*Zingiber officinale*) in cancer patients treated with chemotherapy

Alice Maria Cardoso Barreto<sup>1</sup>  
Bruna de Abreu Flores Toscano<sup>1</sup>  
Renata Costa Fortes<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O câncer é um sério problema de saúde pública mundial cujo tratamento inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Dentre os principais efeitos dessas modalidades terapêuticas destacam-se náuseas, vômitos, mucosite, estomatite dentre outros.

**Objetivo:** Investigar os efeitos do gengibre (*Zingiber officinale*) em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia.

**Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura, com ênfase nos últimos cinco anos, utilizando-se artigos científicos publicados em revistas indexadas nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Bireme, nos idiomas português, inglês e espanhol.

**Resultados:** Observou-se, na literatura, que a caquexia é comum em pacientes oncológicos e as principais manifestações clínicas são: anorexia, perda ponderal involuntária, diminuição da capacidade funcional, depleção progressiva de massa magra e tecido adiposo. O tratamento do câncer inclui cirurgia, radioterapia, quimioterapia, dentre outros, que podem causar desconfortos como náuseas, vômitos, mucosite, estomatite, diarreia, e constipação, com impacto significativo sobre o estado nutricional. Um dos principais componentes do gengibre, o [6]-gingerol, inibe a promoção tumoral, indução de ornitina, produção do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), possui atividades antieméticas, antiinflamatórias e espasmolíticas; promove a secreção gástrica, estimula a salivação, a circulação periférica e aumenta a motilidade gástrica.

**Conclusão:** O gengibre é capaz de auxiliar o tratamento de pacientes oncológicos tratados com quimioterapia por meio da redução de náuseas e vômitos, constituindo uma promissora terapia adjuvante do câncer.

**Palavras-chave:** Gengibre; Neoplasia; Êmese; Náusea; Quimioterapia.

<sup>1</sup>Programa de Residência em Nutrição  
Clínica, Hospital Regional da Asa Norte,  
Secretaria de Estado de Saúde do Distrito  
Federal, Brasília - DF, Brasil.

**Correspondência**  
Bruna de Abreu Toscano Santos  
SMHN Quadra 101, Área Especial Norte,  
Brasília-DF70710-910, Brasil.  
brunanutri@yahoo.com

Recebido em 19/janeiro/2012  
Aprovado em 20/março/2012

## ABSTRACT

**Introduction:** Cancer is a serious public health problem worldwide whose treatment includes surgery, radiotherapy and chemotherapy. The main effects of these therapeutic modalities to include nausea, vomiting, mucositis, stomatitis and others. Objective: To investigate the effects of ginger (*Zingiber officinale*) in cancer patients treated with chemotherapy.

**Methods:** This is a review of the literature, with emphasis in the last five years, using scientific papers published in journals indexed in the databases PubMed, Lilacs and Bireme, in Portuguese, English and Spanish.

**Results:** It was observed in the literature that cachexia is common in cancer patients and its clinical manifestations include anorexia, involuntary weight loss, functional impairment, progressive depletion of lean body mass and adipose tissue. Cancer treatment includes surgery, radiotherapy, chemotherapy, among others, that can cause discomfort such as nausea, vomiting, mucositis, stomatitis, diarrhea, and constipation, with significant impact on nutritional status. A major component of ginger, [6]-gingerol, inhibits tumor promotion, induction of ornithine, production of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), has antiemetic activity, spasmolytic and anti-inflammatory, promotes gastric secretion, stimulates salivation, peripheral circulation and increases gastric motility.

**Conclusion:** Ginger can help treating cancer patients submitted to chemotherapy by reducing nausea and vomiting, and is a promising adjuvant therapy of cancer.

**Keywords:** Ginger; Neoplasms; Vomiting; Nausea; Chemotherapy

## INTRODUÇÃO

O câncer é a principal causa de óbitos nos países economicamente desenvolvidos e a segunda causa principal de morte em países em desenvolvimento. A incidência do câncer está aumentada nos países em desenvolvimento como resultado do crescimento e envelhecimento da população e da adoção de um estilo de vida inadequado como tabagismo, sedentarismo e o consumo de dietas ocidentalizadas<sup>1</sup>.

No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional de Câncer - INCA<sup>2</sup>, para o ano de 2011, apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de neoplasias malignas. Em 2012 é estimado a ocorrência de

aproximadamente 518.510 casos novos de câncer. Os tumores mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, foram os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada para a América Latina. Para o ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer<sup>3</sup>.

Existem três tipos principais de tratamento para o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Náuseas e vômitos são sintomas comuns do tratamento quimioterápico e podem causar grandes prejuí-

zos para pacientes com câncer, com redução da qualidade de vida, bem como baixa adesão ao tratamento, desequilíbrios metabólicos, depleção de nutrientes, anorexia e outros<sup>4</sup>.

O gengibre (*Zingiber officinale*), uma das especiarias mais utilizadas em alimentos, é reconhecido por suas propriedades curativas na medicina tradicional. Sua variedade de usos medicinais é devido ao seu uso no tratamento das várias doenças gastrointestinais, como náuseas, vômitos, desconfortos abdominais, diarreia, para o tratamento de artrite, reumatismo, dor, desconforto muscular, para a alívio de várias doenças cardiovasculares e doenças metabólicas. Além dessas propriedades bem documentadas de gengibre, estudos científicos recentes revelaram que o gengibre também possui propriedades anticancerígenas em uma ampla variedade de modelos experimentais<sup>5</sup>.

O objetivo do presente estudo foi investigar na literatura os efeitos do gengibre (*Zingiber officinale*) em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia.

## MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão crítica, sobre o tema, de artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados Medline, Lilacs, Pubmed, Capes e SciELO, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando-se os descritores: câncer, gengibre, náuseas e vômitos e tratamento quimioterápico. Foram selecionados estudos experimentais, clínicos randomizados, observacionais, epidemiológicos, entre outros, com significância estatística de 5%. Ao todo foram encontradas 83 pesquisas, sendo 38 excluídos por não tratarem especificamente do tema, no total 45 estudos foram utilizados, destes 48.9% eram revisões e 51.1% artigos originais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Alterações Metabólicas em Pacientes Oncológicos

O câncer provoca alterações celulares e metabólicas disseminadas que afetam carboidratos, proteínas e lipídios, minerais, vitaminas e hormônios<sup>6</sup>.

O Gasto Energético de Repouso (GER) em pacientes com câncer pode manter-se inalterado,

aumentado ou diminuído em relação ao gasto energético de indivíduos saudáveis. O requerimento energético de pacientes com câncer deve, portanto, ser considerado normal, a menos que haja dados específicos que mostrem o contrário. Em indivíduos com diferentes tipos de tumor foi encontrado GER inalterado em pacientes com câncer gástrico e colorretal e superior ao esperado em indivíduos com câncer de pâncreas e pulmão<sup>7</sup>.

Em estudos prévios, observou-se variação no Gasto Energético (GE) desses pacientes e também controvérsias em relação às diversas fórmulas empregadas para o cálculo do GE. Dentre os métodos para estimativa de GE, o Consenso Nacional de Nutrição Oncológica<sup>8</sup> sugere um método direto, de fácil aplicabilidade, que utiliza a taxa calórica ideal por quilo de peso corporal, sendo este método altamente utilizado na prática clínica.

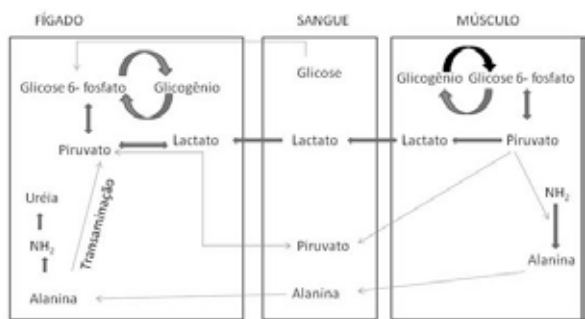
A cirurgia pode contribuir para deterioração progressiva do estado nutricional e aumentar a demanda metabólica por ação direta, com má absorção de proteína ou de gordura, observada frequentemente após gastrectomia e pancreatectomia, ou ainda por efeitos indiretos, como resultante de infecções ou de reação febril neutropênica<sup>2,8</sup>.

Em relação ao metabolismo dos carboidratos, as células cancerosas apresentam maior preferência pela glicose como substrato energético. O aumento da taxa de captação de glicose pelas células tumorais está diretamente relacionado com grau de malignidade e poder de invasão celular<sup>6</sup>.

Células normais utilizam glicose preferencialmente na via oxidativa (Ciclo do Ácido Cítrico - CAC) para obtenção de energia. As células tumorais são metabolicamente caracterizadas por possuírem alta especificidade na utilização da glicose pelo ciclo da pentose, via metabólica não oxidativa, que libera substratos para síntese de nucleotídeos com regeneração do cofator enzimático Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD) reduzido (NADH<sup>+</sup>). As células neoplásicas priorizam a glicose para processos anabólicos como síntese de nucleotídeos e ribose necessários para produção de RNA e DNA, em detrimento de outras reações, como oxidação da glicose para obtenção de energia e síntese de lipídios e proteínas. Este desvio metabólico possibilita turnover de purinas e pirimidinas capacitando à rápida proliferação, mesmo em condições de hipóxia<sup>6</sup>.

Outra alteração metabólica encontrada nesses pacientes é a intolerância à glicose e a resistência à insulina em consequência da redução na sensibilidade das células  $\beta$  – pancreáticas e dos tecidos periféricos, respectivamente, podendo culminar com hiperglicemia. A intolerância à glicose é ocasionada pela diminuição da sensibilidade dos receptores das células beta, enquanto a resistência à ação da insulina é ocasionada por redução da sensibilidade dos tecidos periféricos<sup>9</sup>.

Observa-se redução do uso da glicose pelo tecido muscular, maior utilização tumoral da glicose por via anaeróbica com aumento da liberação de lactato na circulação sanguínea e consequentemente estímulo para o ciclo de Cori, de forma a compensar a acidose metabólica comum nos pacientes com câncer (Figura 1)<sup>10</sup>. O ciclo de Cori consiste na conversão hepática do lactato à glicose com gasto de energia superior a produção, sendo considerado “ciclo fútil” por ser energeticamente ineficiente para o paciente e contribuir parcialmente para o aumento do gasto energético.



Fonte: Adaptado de Instituto Nacional do Câncer<sup>6</sup>.

**Figura 1**

**O ciclo do ácido láctico (ciclo de Cori) e o ciclo da glicose-alanina.**

Este fato resulta em alterações no metabolismo de carboidratos e de proteínas pelo aumento da gliconeogênese hepática proveniente de aminoácidos musculares (principalmente alanina e glutamina) e lactato<sup>6</sup>.

Observam-se, nas neoplasias malignas, diversas alterações no metabolismo lipídico, sendo a perda de gordura responsável pela maior parte da perda de peso observada. Essa perda de gordura corporal está relacionada ao aumento da lipólise, associada à diminuição da lipogênese, em consequência à reduzida ação da lipase lipoprotéica e liberação de fatores tumorais lipolíticos, aumento da oxidação de ácidos graxos e, ainda, aumento da lipase hormônio sensível<sup>11</sup>.

A diminuição da lipase lipoprotéica leva à hiperlipidemia, à hipertrigliceridemia, à hipercolesterolemia e ao aumento dos ácidos graxos livres, assim como a depleção dos estoques de gordura e diminuição dos níveis de lipase lipoprotéica são fenômenos observados em pacientes oncológicos desnutridos com tumores no Trato Gastrointestinal (TGI)<sup>6</sup>.

Pacientes com câncer excretam na urina o fator mobilizador de lipídios (Lipid Mobilizing Factor-LMF), que age diretamente no tecido adiposo, hidrolisando os triglicerídeos a ácidos graxos livres e glicerol, por meio do aumento intracelular da Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPc), de modo análogo aos hormônios lipolíticos, com consequente mobilização e utilização dos lipídios<sup>10</sup>.

No que concerne ao metabolismo protéico, averigua-se que a perda de proteína corpórea, refletida pelo aumento da excreção de nitrogênio urinário e a presença de balanço nitrogenado negativo são alterações comumente observadas no câncer. As depleções protéicas manifestam-se com atrofia do músculo esquelético, atrofia de órgãos viscerais, miopatia, hipoalbuminemia e estão relacionadas com aumento da degradação de proteínas miofibrilares<sup>12</sup>.

O catabolismo muscular está aumentado para fornecer ao organismo aminoácidos, principalmente alanina e glutamina, para a gliconeogênese e para regular a síntese de proteínas de fase aguda. A redução na síntese protéica também concorre para esse quadro. A diminuição da síntese protéica pode ser resultante da diminuição da concentração plasmática de insulina e da sensibilidade do músculo esquelético à insulina, ou de reduções dos níveis de formação protéica por suplementação de aminoácidos requeridos para a síntese protéica<sup>11</sup>.

As proteínas intracelulares são sinalizadas para degradação por uma pequena proteína denominada ubiquitina, em um processo denominado de ubiquitinação. A via proteolítica ubiquitina – proteassoma dependente de energia é o principal mecanismo envolvido na degradação protéica em condições catabólicas como o câncer<sup>13</sup>.

Sob o ponto de vista bioquímico, a perda de proteína corporal está relacionada ao aumento do nível sérico do fator indutor de proteólise (Proteolysis Inducing Factor - PIF), capaz de induzir tanto a degradação como inibir a síntese protéica na musculatura esquelética<sup>6</sup>.

**Desnutrição e Síndrome da Anorexia Caquexia (SAC)**

O grau e a prevalência da desnutrição dependem do tipo e do estágio do tumor, dos órgãos envolvidos, dos tipos de terapia anticâncer utilizadas, da resposta do paciente e da localização do tumor<sup>14</sup>. Pacientes desnutridos com câncer do aparelho digestório têm pior prognóstico do que aqueles bem nutridos ou que conseguiram interromper o processo de perda de peso, durante o tratamento. Observa-se perda de peso em pacientes com neoplasias malignas do trato gastrointestinal superior, principalmente quando submetidos a ressecções cirúrgicas radicais acompanhadas de radio e quimioterapia complementares. Nesses pacientes, o aconselhamento dietético bem programado e periódico pode reduzir a perda de peso de forma significativa<sup>15</sup>.

Uma perda de peso maior que 10%, nos 6 meses anteriores ao diagnóstico, é considerada uma preocupação e fator de risco independente para a sobrevivência<sup>7</sup>. A perda de peso significativa tem associação com a anorexia. A anorexia - perda espontânea e não intencional de apetite - é um dos sintomas mais comuns do câncer avançado. Resulta de alterações do paladar e olfato ou mudanças na regulação hipotalâmica<sup>6</sup>.

A redução do consumo alimentar do paciente com câncer é multifatorial e está relacionada aos problemas específicos do tumor e do tratamento, além da anorexia propriamente dita<sup>16</sup>. Os tumores suscitam uma resposta do hospedeiro com base na produção de citocinas (interleucinas ou fator de necrose tumoral) por células imunológicas na tentativa de destruir as células tumorais entretanto, os tumores de crescimento rápido não são eliminados pela carga de citocinas porém, estas são produzidas em concentrações suficientes para induzir efeitos secundários sobre o próprio hospedeiro, resultando em anorexia e alterações significativas no metabolismo energético, dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos. Níveis séricos elevados de interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), bem como fator de necrose tumoral alfa, têm sido detectados em pacientes com câncer e parecem se correlacionar positivamente com a progressão tumoral<sup>11</sup>.

Vários são os mecanismos da redução de ingestão de nutrientes responsáveis pela anorexia característica do câncer, tais como alterações do paladar, efeito tumoral direto sobre o hipotálamo e, conseqüentemente, na regulação do apetite, tendo resultado a anorexia<sup>16</sup>. Há uma hipótese de que, no câncer, níveis plasmáticos aumentados de triptofano

levam a concentrações altas deste aminoácido no líquido e a síntese aumentada de serotonina no sistema hipotalâmico ventriculomedial. Estes fenômenos parecem mediar a ocorrência de anorexia. Além do triptofano, a IL-1 também está envolvida neste processo, agindo diretamente no sistema hipotalâmico ventriculomedial, onde existem receptores sensíveis, o que aumenta diretamente a liberação de serotonina e, periféricamente, estimula o fornecimento de triptofano ao sistema nervoso central<sup>11</sup>.

Além das citocinas produzidas pelas células imunes do hospedeiro, fatores catabólicos gerados pelo próprio tumor foram identificados e podem agir diretamente sobre os tecidos muscular esquelético e adiposo. Eles agem de maneira semelhante aos hormônios e são capazes de induzir perda ponderal mediante mecanismo envolvendo anorexia. Essas substâncias podem ser divididas em dois grupos distintos - fatores mobilizadores de lipídios (FML) e fatores indutores de proteólise (FIP). O metabolismo anormal induzido e observado durante a caquexia cancerosa leva a excessiva mobilização de proteínas e lipídios dos músculos e dos estoques de gorduras, com comprometimento da massa celular corporal<sup>11</sup>.

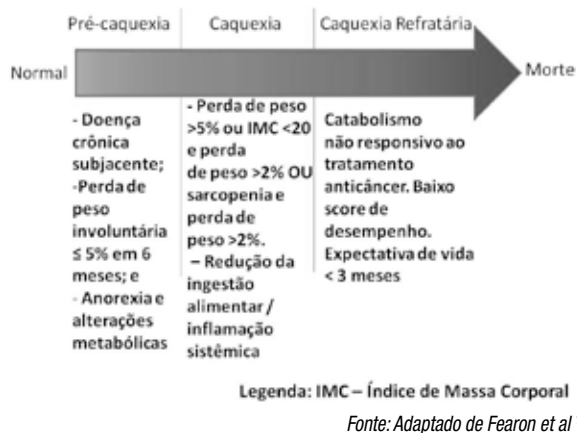
A desnutrição grave acompanhada de anorexia e astenia é denominada caquexia. A diferença mais importante entre desnutrição e caquexia do câncer é a preferência por mobilização de gordura com preservação do músculo esquelético na desnutrição, enquanto na caquexia há igual mobilização de gordura e tecido muscular<sup>13</sup>.

A denominação “caquexia” deriva do grego, “kakos”, má e “hexis”, condição. Embora a síndrome venha sendo mais estudada no câncer, não está a esse restrito e atinge também pacientes com falência cardíaca congestiva, com moléstias digestivas, defeitos tubulares renais, queimaduras, sepse e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). O caráter multifatorial e sistêmico da caquexia dificulta sobremaneira a elaboração de critérios que a definam de forma indiscutível<sup>10</sup>. Entre 60% e 80% dos pacientes com câncer de pulmão e câncer no sistema digestório, por exemplo, apresentam-se caquéticos no momento do diagnóstico<sup>11</sup>.

Muscaritoli et al.<sup>14</sup> e Fearon et al.<sup>17</sup>, estabeleceram que a caquexia associada ao câncer pode ser definida como: “síndrome multifatorial, na qual há perda contínua de massa muscular (com perda ou ausência de perda de massa gorda), que não pode ser totalmente revertida pela terapia nutricional

convencional, conduzindo ao comprometimento funcional progressivo do organismo”.

Os critérios diagnósticos estabelecidos em acordo pelo grupo internacional proponente da definição incluem perda involuntária de peso superior a 5% em 6 meses, ou 2% (em indivíduos já abaixo dos valores esperados de peso, segundo o índice de massa corporal – IMC  $< 20\text{kg/m}^2$ ) ou presença de sarcopenia (diminuição de massa muscular esquelética decorrente da interação de distúrbios da inervação, diminuição da atividade física, redução de hormônios, aumento dos mediadores inflamatórios e alterações da ingestão proteico-calórica que ocorrem durante a caquexia). O mesmo grupo propõe a classificação da síndrome, segundo a gravidade, em pré-caquexia, caquexia e caquexia refratária (Figura 2)<sup>17</sup>.



**Figura 2**  
**Estádios da Caquexia do câncer.**

O primeiro estágio é definido como aquele no qual, o paciente apresenta perda de peso menor ou igual a 5% em 6 meses, anorexia e alterações metabólicas; para inclusão do paciente no segundo estágio, considera-se perda de peso igual ou superior a 5% em 6 meses, ou de 2%, com IMC  $< 20\text{kg/m}^2$ , ou sarcopenia acompanhada de perda de peso corporal equivalente ou superior a 2%. Referem ainda presença frequente de redução da ingestão e de inflamação sistêmica<sup>11</sup>. Finalmente, o terceiro estágio (caquexia refratária) inclui os pacientes com diferentes graus de caquexia, mas nos quais há intenso catabolismo e que não respondem ao tratamento anticâncer. Ainda nesse estágio, pacientes com baixo escore de desempenho e sobrevida esperada inferior a três meses devem ser incluídos<sup>14,17</sup>.

Os parâmetros para determinar a inclusão do paciente em cada um dos estádios, abrangem a determinação da concentração de proteína C-reativa (PCR) no soro, avaliação da anorexia e fatores correlatos (redução do apetite, alterações na percepção gustativa e olfativa, motilidade gastrointestinal reduzida, constipação, dor, entre outros), metabólitos indicadores de catabolismo, massa e força muscular (dinamometria dos membros superiores), bem como manifestações psicossociais. Essa classificação garante que o paciente receba o tratamento mais adequado às suas necessidades<sup>12</sup>.

As manifestações clínicas da síndrome incluem anorexia, alterações no paladar, astenia, fadiga, exacerbada perda de peso involuntária (tecido adiposo e massa magra), perda da imunocompetência, perda de habilidades motoras e físicas, apatia, desequilíbrio iônico, anemia, náuseas, e grandes alterações no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios<sup>13</sup>. A caquexia é considerada desnutrição protéico-energética grave<sup>18</sup>.

É geralmente atribuível a dois principais componentes: uma ingestão diminuída de nutrientes (que pode ser devido a envolvimento crítico do trato gastrointestinal pelo tumor ou a citocinas) e alterações metabólicas devido à ativação de processos pró-inflamatórios sistêmicos<sup>19</sup>.

Fatores secretados pelo tumor em crescimento estão aparentemente implicados na mobilização de ácidos graxos e proteínas. Contudo, a concepção da síndrome como estado inflamatório crônico, no qual a reação do hospedeiro à presença do tumor aparece como o principal agente causal<sup>12</sup>.

A indução tumoral de caquexia e anorexia é mais provavelmente mediada por múltiplas citocinas produzidas pelos monócitos do hospedeiro, na tentativa de erradicar o tumor. Como o hospedeiro não consegue erradicá-lo, a produção crônica de citocinas pelo mesmo e pelo tumor leva a alterações metabólicas prejudiciais, observadas nos pacientes com câncer<sup>18</sup>.

Várias citocinas são estudadas como mediadores do processo caquético, entre elas podemos citar: TNF- $\alpha$ , interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Altos níveis séricos de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 têm sido encontrados em alguns pacientes com câncer, e os níveis dessas citocinas parecem correlacionar-se com a progressão dos tumores<sup>16</sup>.

Essas citocinas, além de induzirem a inapetência, estimulam a produção das proteínas da fase aguda, destacando-se a PCR e reduzem as proteínas negativas, particularmente, albumina, pré-albumina e transferrina. A IL-6 tem sido considerada importante fator indutor de atrofia muscular e perda de peso. Seus níveis se apresentam elevados nos pacientes com neoplasia, porém, esta não atua isoladamente no processo. IL-1 e INF- $\gamma$  possuem ação semelhante ao fator de necrose tumoral, ou seja, redução da lipase lipoprotéica e aumento da lipólise, sendo o efeito anorexígeno da IL-1 tão potente quanto o do TNF- $\alpha$ <sup>11,10</sup>.

A etiologia da caquexia é, portanto, complexa e não há, até o presente momento, absoluto consenso sobre os fatores que deflagram e mantêm o quadro<sup>13</sup>.

#### **Tratamento do Câncer versus Efeitos Adversos**

O tratamento do câncer é estabelecido após o diagnóstico e o estadiamento do tumor, baseado na análise anatomopatológica de biópsia e traçando o plano terapêutico, de acordo com o estado geral do doente e com os protocolos de tratamento existentes, que podem incluir: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, transplantes, dentre outros<sup>3</sup>.

O tratamento cirúrgico do câncer pode ser aplicado com finalidade curativa ou paliativa. É considerado curativo quando indicado nos casos iniciais da maioria dos tumores sólidos. A ressecção curativa é aquela em que todo o câncer visível é removido e as margens cirúrgicas são microscopicamente livres de lesão. O tratamento cirúrgico paliativo tem a finalidade de reduzir a população de células tumorais ou de controlar sintomas que põem em risco a vida do paciente ou comprometem a qualidade de vida<sup>3</sup>.

Estima-se que cerca de 60% de todos os pacientes com câncer necessitem de cirurgia para o seu tratamento. Quase todos são submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico para diagnóstico (como a biópsia) ou estadiamento da doença. De um modo geral, os tumores de crescimento lento são os melhores candidatos à cirurgia, e a cirurgia inicial para câncer tem maior chance de cura do que a cirurgia para recidivas<sup>20</sup>.

A ressecção cirúrgica das neoplasias malignas tem como objetivos principais: ressecção da massa cancerosa e de outros tecidos envolvidos<sup>21</sup>.

Diferentemente do tratamento cirúrgico, a radioterapia e a quimioterapia não são específicas para o tecido. Ambas atuam por meio da inibição do crescimento de células de rápida divisão celular<sup>21</sup> e podem ser utilizadas em conjunto com a cirurgia ou isoladamente atuando como curativas ou paliativas<sup>22</sup>.

A radioterapia, mesmo isoladamente, pode diminuir tumores grandes e minimizar a recorrência e o risco de metástase. Ela constitui uma terapia antineoplásica muito utilizada, entretanto, mesmo que sejam usados os sensitizadores, o tratamento por radiação é sujeito a severas limitações<sup>22</sup>. Os efeitos colaterais da radioterapia variam de pessoa para pessoa e dependem fundamentalmente da área irradiada. Se a área irradiada for o cérebro e a coluna podem ocorrer náuseas e vômitos. Quando a língua, cordas vocais, tonsilas, glândulas salivares, cavidade nasal ou faringe forem irradiadas, certo grau de inflamação da mucosa está previsto, podendo haver dificuldades na alimentação (xerostomia, disfagia, odinofagia, sialorreia). Nos casos em que o pulmão, esôfago e mama são irradiados, poderá ocasionar dificuldade e dor para engolir. A irradiação do intestino, próstata, útero, reto ou pâncreas poderá ocasionar inapetência, náuseas, vômitos e diarreia<sup>4</sup>.

O tratamento quimioterápico constitui de medicamentos que controlam ou curam essa doença. Os quimioterápicos atuam por meio da destruição de células malignas, impedindo a formação de um novo Ácido Desoxirribonucléico (ADN), além de bloquear as funções essenciais da célula ou induzir a apoptose. Por ser um tratamento sistêmico, todos os tecidos podem ser afetados, embora em graus diferentes. Eles podem causar desconfortos no sistema digestório como: náuseas, vômitos, anormalidades no paladar, alterações de preferências alimentares, mucosite, estomatite, diarreia e constipação, entre outros. Todos esses fatores são capazes de proporcionar redução da ingestão alimentar e, conseqüentemente, depleção do estado nutricional, com incremento nos índices de morbimortalidade<sup>20</sup>.

#### **Náuseas e Vômitos Induzidos pela Quimioterapia**

A náusea é uma sensação desagradável da necessidade de vomitar, habitualmente acompanhada de sintomas autonômicos como sudorese fria, sialorreia, hipotonia gástrica, refluxo do conteúdo intestinal para o estômago, entre outros. Vômito ou êmese é a expulsão rápida e forçada do conteúdo

gástrico através da boca, causada por uma contração forte e sustentada da musculatura da parede torácica e abdominal<sup>4</sup>.

Náusea corresponde à primeira fase da êmese, o estômago se relaxa e ocorre a inibição da secreção do ácido gástrico – esta é chamada de fase pré-ejeção. Durante a náusea a pressão intratorácica diminui e a pressão abdominal aumenta. O passo seguinte é a fase de ejeção: o reflexo do vômito compreende uma grande contração retrógrada do intestino delgado para o estômago; contrações dos músculos abdominais e do diafragma tornam-se coordenados, aumenta a pressão no tórax e no abdome comprimindo o estômago e forçando seu conteúdo através da boca e nariz. Na fase de pós-ejeção geralmente há alívio da náusea – a depender da etiologia do processo. Ambos os sintomas são associados à sensação desconfortável, com impacto importante na qualidade de vida<sup>4</sup>.

A ocorrência de náuseas e vômitos em pacientes com câncer pode estar relacionada ao espectro clínico da própria neoplasia ou a toxicidade do tratamento empregado. Como manifestação da neoplasia, frequentemente é encontrada em pacientes com quadros de suboclusão intestinal ou metástase para sistema nervoso central e fígado. Como efeito adverso à quimioterapia, ocorre em até 80% dos pacientes sob tratamento, caso a profilaxia antiemética adequada não seja utilizada<sup>23</sup>.

Deste modo, segundo o Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos em Cuidados Paliativos<sup>24</sup>, pacientes com esses diagnósticos devem ser considerados de maior risco para o desenvolvimento dos sintomas e então o interrogatório direcionado para sua detecção deve fazer parte da avaliação clínica rotineira.

O diagnóstico de náusea é clínico, baseado na história relatada pelo paciente e seus familiares, uma vez que se trata de uma sensação subjetiva. É importante questionar o paciente a respeito de seu desejo de se alimentar, sensação de fraqueza, eventual dificuldade mecânica para deglutir, presença de sede e/ou fome, reação a determinados alimentos e odores, e fatores desencadeantes do sintoma. A avaliação do estado nutricional do paciente e dos sinais de desidratação pode contribuir para o diagnóstico de náuseas crônicas e/ou intensas<sup>24</sup>.

A Náusea e o Vômito Induzido pela Quimioterapia (NVIQ) são classificados em três síndromes clínicas, conforme o início dos sintomas e a fisiopatologia<sup>25</sup>:

1. Êmese aguda: os sintomas iniciam durante as primeiras 24 horas após a aplicação da quimioterapia. O principal mecanismo de ação é a ativação vagal pela serotonina liberada das células enterocromafins do trato gastrointestinal após a administração de agentes quimioterápicos.
2. Êmese tardia: os sintomas iniciam após 24 horas da aplicação da quimioterapia e perduram por até três dias. O principal mecanismo de ação é a ativação dos receptores neuroquinina 1 (NK1) pela substância P, embora ainda haja a participação da serotonina. Pacientes com controle inadequado da êmese aguda apresentam maior risco de desenvolverem êmese tardia.
3. Êmese antecipatória: ocorre quando os sintomas se apresentam previamente à aplicação da droga. Trata-se de uma resposta condicionada em certos pacientes que desenvolveram náusea e vômitos intensos em ciclos de quimioterapia anteriores.

Os principais agentes antineoplásicos relacionados à NVIQ incluem: Carmustina, Cisplatina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Epirubicina, Ifosfamida, Irinotecano, Gencitabina, Ixabepilone, Methotrexate, Mitomicina, Vincristina, Vinorelbina, Vimbastina entre outros (Tabela 1).

A quimioterapia apresenta efeitos adversos que podem comprometer o estado físico, imunológico e nutricional, sendo que a terapia nutricional (TN), quando bem aplicada, auxilia no manejo dos sintomas evita a caquexia e contribui para a melhora da qualidade de vida do paciente<sup>8</sup>.

O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos permite o tratamento com drogas que atuem em receptores específicos, estimulados ou inibidos de acordo com as diferentes etiologias das náuseas e/ou vômitos.

- Considerações anatômicas. A área postrema é uma estrutura circunventricular, localizada no piso do quarto ventrículo, no tronco cerebral. Trata-se de entidade funcional, denominada zona de gatilho quimiorreceptora, envolta por barreira hematoencefálica permeável, o que a torna sensível a substâncias potencialmente emetogênicas presentes na circulação sanguínea<sup>4</sup>.

O centro do vômito fica próximo à área postrema, na medula espinhal. Age como via comum no processamento de diferentes estímulos aferentes, promovendo o vômito<sup>4</sup>.



- Considerações químicas neurológicas centrais<sup>26</sup>. Os receptores tipo 2 da dopamina (D2) da área postrema são estimulados por altas concentrações plasmáticas de substâncias emetogênicas, tais como íons de cálcio, morfina, ureia e digoxina. A área postrema também pode ser ativada por estímulos aferentes do nervo vago e do aparelho vestibular. Fibras vagais também possuem receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT3).
- Considerações químicas neurológicas periféricas. O trato gastrointestinal dispõe de receptores promotores de estímulos aferentes abdominais via vagal, capazes de desencadear o reflexo emetogênico após exposição à quimioterapia, radioterapia, distensão abdominal etc<sup>24</sup>.

Os principais receptores intestinais envolvidos no processo são 5-HT3, neuroquinina, dopamina e colecistoquinina, localizados nas terminações dos aferentes vagais. Tais receptores situam-se próximos às células enterocromafins da mucosa gastrintestinal, configurando uma rica fonte de 5-HT3, que é lançado massivamente a partir dessas células em resposta aos diversos estímulos e sensibiliza os aferentes vagais<sup>24</sup>.

É fundamental que o profissional de saúde questione especificamente os sintomas no momento da avaliação, pois o paciente com náusea crônica pode não se queixar. Os vômitos são facilmente identificados, e assim diagnosticados e tratados. Para uma adequada investigação faz-se necessário conhecer o doente e o andamento de sua doença, os tratamentos realizados e os medicamentos em uso, bem como a presença de outros sintomas<sup>4</sup>.

A avaliação de náuseas e vômitos envolve a investigação da frequência, duração, intensidade, aspecto, volume, fatores causadores ou agravantes (como o uso de medicamentos), desconforto físico, social, emocional, financeiro, efetividade e satisfação em relação ao tratamento proposto<sup>24</sup>.

A avaliação contínua e sistemática possibilita o acompanhamento da evolução do quadro, sendo fundamental seu registro. A partir da avaliação é possível planejar intervenções e tratamentos visando o conforto do paciente<sup>8</sup>.

### **Avaliação Nutricional de Pacientes Oncológicos**

O comprometimento do Estado Nutricional (EN) está associado ao aumento da morbimortalidade

no câncer. Uma avaliação nutricional periódica deve fazer parte da rotina do tratamento, pois a desnutrição é muito prevalente no paciente oncológico e associa-se à diminuição da resposta ao tratamento específico<sup>27</sup>, à qualidade de vida, com maiores riscos de infecção pós-operatória, aumento na morbimortalidade, repercute na susceptibilidade a infecções, resposta terapêutica e no prognóstico. A identificação do risco nutricional e do EN é feita utilizando-se parâmetros clínicos, físicos, dietéticos, sociais, antropométricos e laboratoriais, visando um melhor conhecimento do paciente<sup>6</sup>.

A avaliação nutricional é um processo rigoroso que inclui a obtenção da história dietética e médica, o estado clínico atual, dados antropométricos, laboratoriais, avaliação física, informações funcionais e econômicas, cálculo das necessidades de nutrientes, e, com esses dados é selecionando um plano de tratamento<sup>28</sup>.

Segundo o Consenso de Nutrição Oncológica<sup>8</sup>, a avaliação nutricional no paciente oncológico seja no pré ou pós-operatório deve ser uma prioridade no plano terapêutico. Dentre as ferramentas utilizadas na triagem do risco nutricional nestes pacientes destacam-se a Avaliação Subjetiva Global (ASG) e a Avaliação Subjetiva global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP). Seu propósito é identificar, já na admissão, indivíduos em risco de desnutrição ou que já estão desnutridos, e que são candidatos à terapia nutricional.

Em um estudo realizado por Santos et al.<sup>29</sup>, cujo objetivo foi avaliar a aplicação da ASG – PPP e sua correlação com a ASG em 28 pacientes oncológicos, obteve com a ASG uma prevalência de 57,1% (n=16) classificados como moderadamente desnutridos, enquanto que a ASG – PPP identificou presença de desnutrição em 85,8% (n=24), sendo destes, 67,9% (n=19) encontravam-se moderadamente desnutridos. Não houve diferença estatisticamente significante entre as classificações do estado nutricional.

Segundo Toscano et al.<sup>18</sup>, a avaliação nutricional precoce permite estimar o risco nutricional, a magnitude da desnutrição, determinar a intervenção nutricional adequada e, conseqüentemente, melhorar ou manter o estado nutricional do paciente e sua qualidade de vida.

### Gengibre como Terapia Alternativa no Câncer

Gengibre (*Zingiber officinale*) tem sido usado para tratar várias condições clínicas, incluindo aquelas que afetam o trato digestório, tais como dispepsia, flatulência, náuseas e dor abdominal<sup>30</sup>. É consumido em todo o mundo como uma especiaria e um agente aromatizante. Ele tem uma longa história de uso culinário e medicinal<sup>31</sup>, com muitos benefícios terapêuticos. É utilizado na medicina oriental tradicional contra sintomas como inflamação, doenças reumáticas, e desconfortos gastrointestinais. Contêm substâncias fenólicas, cetonas aromáticas conhecidas como gingeróis, que são os componentes farmacologicamente mais ativos<sup>32</sup>.

A ciência ocidental confirmou muitas das indicações tradicionais do gengibre e constatou que ele possui atividades antieméticas, antiinflamatórias e espasmolíticas; estimula secreção gástrica e a salivação; estimula a circulação periférica e aumenta a motilidade gástrica<sup>33</sup>. Os mecanismos de ação do gengibre para as náuseas não são plenamente compreendidos, mas podem resultar da capacidade do gengibre de evitar arritmias gástricas por meio da inibição da produção das prostaglandinas, embora não haja inibição da função das prostaglandinas<sup>34</sup>.

Segundo Francisco et al.<sup>35</sup>, no Brasil os produtos disponíveis no mercado são: amido do gengibre, balas e cristais de gengibre e bebida alcoólica com gengibre, além do gengibre em pó.

O gengibre tem sido incluído no "Geralmente Reconhecido como Seguro" (GRAS), documento da FDA (*Food and Drug Administration*)<sup>36</sup>. É categorizado por este órgão como aditivo alimentar, mas atualmente é estudado como um tratamento para as náuseas e vômitos. Efeitos adversos após a ingestão de gengibre não são conhecidos. Em alguns estudos foram descritos leves efeitos gastrointestinais, como azia, diarreia e irritação na boca. Devido à possibilidade de aumentar o risco de fibrinólise, recomenda-se cautela em pacientes que tomam altas doses de anticoagulantes como a varfarina<sup>33</sup>.

Um dos principais componentes do gengibre, o [6]-gingerol (1-40-hidroxi-30-methoxyphenyl-5-hidroxi-3-decanone), tem efeitos diversos, que inclui atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Ele também inibe a promoção de tumor mediada, indução de ornitina e TNF- $\alpha$  na pele de ratos<sup>37</sup>. Além disso, inibe fator de crescimento epidérmico (EGF) induzido por trans-

formações neoplásicas em células epidérmicas de rato JB6. Assim ele é considerado um potencial quimiopreventivo e anti-tumoral<sup>37</sup>. É conhecido por inibir o Fator Nuclear Kappa-Beta (NF-kB) e a Proteína ativada-1 (AP-1, fator que regula a expressão de vários genes que estão envolvidos na diferenciação e proliferação celular na tumorigênese) processo de ativação, 6-gingerol e pode causar uma supressão significativa da proliferação celular e sensibiliza as células para apoptose<sup>38</sup>.

O gengibre demonstrou várias propriedades que podem beneficiar o tratamento de náuseas e vômitos na quimioterapia, incluindo a reversão do efeito inibitório da cisplatina no esvaziamento gástrico de ratos, como o 5-HT<sub>3</sub>, e como antagonista do receptor, e como um antioxidante<sup>32</sup>.

Uma pesquisa com 644 pacientes oncológicos demonstrou que a suplementação de 0,5 a 1 g/dia de gengibre por seis dias, iniciado três dias antes da quimioterapia, diminuiu a incidência de náusea aguda quando comparado a placebo<sup>39</sup>.

Com o propósito de determinar o mecanismo por meio do qual o gengibre evita as náuseas, aventou-se a teoria de que o gengibre evita a perturbação do ritmo de ondas lentas por hiperglicemia aguda via inibição da produção de prostaglandinas. Vinte e dois voluntários receberam gengibre (1g) ou placebo, e, depois, foram submetidos à eletrogastrografia de jejum durante clampeamento hiperglicêmico até 250 a 290mg/dl. Foi averiguado que o gengibre conseguia evitar arritmia de ondas lentas induzidas pela hiperglicemia aguda, embora não influenciasse as arritmias induzidas pelo análogo de prostaglandinas E1. Esse trabalho confirmou que o gengibre consegue inibir a produção de algumas prostaglandinas, mas não sua ação<sup>34</sup>.

Pillai et al. encontraram que o gengibre reduz a intensidade de náuseas e vômitos em crianças e adultos jovens<sup>40</sup>. Hu et al.<sup>41</sup>, em um estudo randomizado e duplo-cego, demonstrou que o gengibre na dose de 1,2g (dividido em 03 cápsulas) aumentou a taxa de esvaziamento gástrico em pacientes com dispepsia funcional quando comparado com placebo em 11 pacientes diagnosticados pelo critério de Roma III.

Melo et al.<sup>42</sup> ao investigarem o efeito inibitório do óleo essencial de gengibre na migração de leucócitos in vivo e in vitro, relataram que muitos constituintes deste óleo são potentes inibidores de citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- $\alpha$  e

IL-1b, da produção de leucotrienos e prostaglandinas E2 B4, ácido araquidônico e outros metabólitos. Os resultados demonstraram os efeitos anti-inflamatório do óleo essencial de gengibre em modelos experimentais de inflamação.

Os ratos adultos albinos que receberam infusão aquosa de gengibre por via oral em um estudo conduzido por Elrockh<sup>36</sup> tiveram uma redução significativa no nível de colesterol sérico e de triglicerídeos. Dessa forma, o autor concluiu que a dose de 200 mg de gengibre / kg é equivalente à eficácia da atorvastatina, enquanto a dose de 400 mg de gengibre / kg é mais eficaz como agente hipocolesterolêmico que a atorvastatina quando administrado com a mesma duração de tempo sob as mesmas condições de dieta e estilo de vida para a tratamento da mesma condição patológica.

Os estudos analisados demonstraram que o uso de gengibre em pacientes oncológicos é capaz de minimizar os efeitos adversos quimioterápicos como náuseas, vômitos, dentre outros. Porém, as diferenças metodológicas dos estudos analisados (diversos tipos de neoplasias malignas, distintas doses de gengibre, graus variados de efeitos adversos etc.), a falta de um tratamento estatístico para comparação dos resultados encontrados (metanálises) e a ausência de um método padrão na literatura para a identificação do material não publicado constituem limitações do presente estudo. Os principais estudos estão demonstrados na tabela 2.

## CONCLUSÃO

Êmese induzida por drogas citotóxicas é um dos principais efeitos colaterais dos tratamentos antineoplásicos. Com o aumento do uso de quimioterapia, o controle deste sintoma segue como importante foco na meta de viabilizar o melhor tratamento possível sob o menor impacto em qualidade de vida, principalmente naqueles que recebem quimioterápicos de alto potencial emetogênico.

Os estudos analisados apontam que o gengibre é capaz de auxiliar o tratamento de pacientes oncológicos tratados com quimioterapia por meio da redução dos sintomas de náuseas e vômitos, dentre outros efeitos benéficos, constituindo uma promissora terapia adjuvante do câncer. Entretanto, mais estudos clínicos randomizados, duplo-cego e placebo controlado são necessários para que se possa identificar a dose exata de gengibre que deve ser ofertada aos pacientes oncológicos para o controle de cada um desses sintomas.

## REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
2. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
3. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Disponível em: <http://www.nccn.org>. Acesso em 16/07/2011
5. Tuntiwechapikul W, Taka T, Songsomboon C, Kaewtunjai N, Imsumran A, Makonkawkeyoon L, et al. Ginger extract inhibits human telomerase reverse transcriptase and c-Myc expression in A549 lung cancer cells. *J Med Food*. 2010 Dec;13(6):1347-54.
6. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Rev Bras Cancerol*. 2006 Ago;52(1):59-77.
7. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):245-59.
8. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Consenso nacional de nutrição oncológica. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
9. Fortes RC, Novaes MRCG. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. *Rev Bras Cancerol*. 2006;52(4): 363-71.
10. Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 2006 Apr;83(4):735-43.
11. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer Cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:1-13.
12. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos. Consenso Brasileiro de Caquexia e Anorexia em Cuidados Paliativos. *Rev Bras Cuidados Paliativos*. 2011 Mai;3(3)Supl 1.
13. Kumar NB, Kazi A, Smith T, Crocker T, Yu D, Reich RR, et al. Cancer Cachexia: Traditional Therapies and Novel Molecular Mechanism – based Approaches to Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2010 Dec;11(3-4):107-17.
14. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups(SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr*. 2010 Apr;29(2):154-9.
15. Dawson ER, Morley SE, Robertson AG, Soutar DS. Increasing Dietary Supervision Can Reduce Weight Loss in Oral Cancer Patients. *Nutrition and Cancer*. 2001;41(1&2):70-4.
16. Fearon K, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1345-50.
17. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489-95.
18. Toscano BAF, Coelho MS, Abreu HB, Logrado MHG, Fortes RC. Câncer: implicações nutricionais. *Com Ciências Saúde*. 2008;19(2):171-80.
19. Bozzetti AF, Arends J, Lundholm CK, Micklewright DA, Zurcher EG, Muscaritoli FM; ESPEN. Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):445-54.
20. Dias MV, Barreto APM, Coelho SC, Ferreira FMB, Vieira GBS, Cláudio MM, et al. O grau de interferência dos sintomas gastrintestinais no estado nutricional do paciente com câncer em tratamento quimioterápico. *Rev Bras de Nutrição Clínica*. 2006; 21(3): 211-8.
21. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007;73(4):562-8.
22. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos, ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim Nova*. 2005 Jan-Fev;28(1):118-29.

23. Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol*. 2008 Aug;26(23):3903-10.
24. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos. Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos em Cuidados Paliativos. *Rev Bras Cuidados Paliativos*. 2011 Mai;3(3)Supl 2.
25. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008 Jun;358(23):2482-94.
26. Organização Panamericana de Saúde; International Association for Hospice and Palliative Care. Cuidados Paliativos - Guias para el manejo clínico. 2004. [acesso em 16 Jun 2011]. Disponível em: <http://cuidadospaliativos.org>
27. Ströhle A, Zänker K, Hahn A. Nutrition in oncology: the case of micronutrients (review). *Oncol Rep* 2010. Oct;24(4):815-28.
28. Mueller C, Compher C, Ellen DM. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Screening, Assessment, and Intervention in Adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Jan;35(1):16-24.
29. Santos ALB, Marinho RC, Lima PNM, Fortes RC. Avaliação nutricional subjetiva proposta pelo paciente versus outros métodos de avaliação do estado nutricional em pacientes oncológicos. *Rev CRN*. 2009 Set;10:12-4.
30. Capasso F, Gagarella TS, Grandolini G, Izzo AA. *Phytotherapy. A Quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin: Springer-Verlag. 2003.
31. Park EJ, Pezzuto JM. Botanicals in cancer chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev*. 2002;21(3-4):231-55.
32. 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 May;17(5):563-72.
33. McKenna D, Jones K, Hughes K. *Botanical Medicines: The Desk Reference for Major Herbal Supplements*. 2 nd Ed. New York: Haworth Herbal Press; 2002.
34. Gonlachanvit S, Chen YH, Hasler WL, Sun WM, Owyang C. Ginger reduces hyperglycemia-evoked gastric dysrhythmias in healthy humans: possible role of endogenous prostaglandins. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Dec;307(3):1098-103.
35. Francisco JL, Francisco R. Dossiê técnico: fabricação de produtos à base de gengibre. Rio de Janeiro: Rede de tecnologia do Rio de Janeiro; 2007.
36. ElRokh el-SM, Yassin NA, El-Shenawy SM, Ibrahim BM. Antihypercholesterolaemic effect of ginger rhizome (*Zingiber officinale*) in rats. *Inflammopharmacology*. 2010 Dec;18(6):309-15.
37. Kim SO, Kundu JK, Shin YK, Park JH, Cho MH, Kim TY, et al. [6]-Gingerol inhibits COX-2 expression by blocking the activation of p38 MAP kinase and NF-kappaB in phorbol ester-stimulated mouse skin. *Oncogene*. 2005 Apr;24(15):2558-67.
38. Dorai T, Aggarwal BB. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett*. 2004 Nov;215(2):129-40.
39. 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(15s) Suppl; abstr 9511.
40. 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 Feb;56(2):234-8.
41. Hu ML, Rayner CK, Wu KL, Chuah SK, Tai WC, Chou YP, et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011 Jan;17(1):105-10.
42. Melo GAN, Grespan R, Fonseca JP, Farinha OT, Silva EL, Romero AL, et al. Inhibitory effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) essential oil on leukocyte migration in vivo and in vitro. *J Nat Med*. 2011;65(1):241-246.

Tabela 1

## Potencial emetogênico dos principais agentes antineoplásicos intravenosos.

Grupo	Frequência de Vômitos (%)	Antineoplásicos e Dose
Alto	>90%	AC (combinação definida como doxorubicina ou epirubicin com ciclofosfamida), carmustina >250mg/m <sup>2</sup> , cisplatina >50mg/m <sup>2</sup> , ciclofosfamida dose ≥ 1500mg/m <sup>2</sup> , dacarbazina, doxorubicin >60mg/m <sup>2</sup> , epirubicin >90mg/m <sup>2</sup> , ifosfamida ≥ 10g/m <sup>2</sup> , metocloretamine, streptozocin .
Moderado	30% - 90 %	aldesleukin >12-15milhões U/m <sup>2</sup> , amifosfatine >300mg/m <sup>2</sup> , arsênico trióxido, azacitidine, bendamustine, busulfan, carboplatina, carmustina ≤1500mg/m <sup>2</sup> , ciclofosfamida dose ≤1500mg/m <sup>2</sup> , citarabina >200g/m <sup>2</sup> , dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina ≤60mg/m <sup>2</sup> , epirubicina ≤90mg/m <sup>2</sup> , idarubicina, ifosfamida <10g/m <sup>2</sup> , interferon alfa ≥10 milhões de U/m <sup>2</sup> , melphalan, methotrexate ≥250mg/m <sup>2</sup> , irisotecano, oxaliplatina.
Baixo	10% - 30%	amifosfatine ≤300mg, aldesleukin ≤12 milhões U/m <sup>2</sup> , docetaxel, doxorubicin, etoposide, 5-fluorouracil, floxuridine, gencitabina, interferon alfa >5<10 milhões U/m <sup>2</sup> , ixabepilone, methotrexate >50mg/m <sup>2</sup> < 250mg/m <sup>2</sup> , metomicina, mitoxantrone, paclitaxel, citarabina <1000mg/m <sup>2</sup> , pemetrexed, pentostatin, pralatrexate, romidepsin, thiotepa, topotecam.
Muito Baixo	<10%	alemtuzumab, asperaginase, bevacizumab, bleomicina, bortezomib, cetuximab, cladribine (2-clorodeoxidenosina), citarabine <100mg/m <sup>2</sup> , decitabine, denileukin diftotox, dexrazotane, fludarabina, interferon alfa ≤5 milhões U/m <sup>2</sup> , methotrexate ≤ 50mg/m <sup>2</sup> , nelarabine, panitumumab, pegaspargase, peginterferon, temsirolimus, trastuzumab, valrubicin, vincristina, vinorelbine, vimblastina, rituximab.

Fonte: Adaptado de National Comprehensive Cancer Network<sup>4</sup>.

Tabela 2

## Estudos clínicos da suplementação de gengibre em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia.

Referência	Tipo de estudo	Valor de p	População-alvo	Intervenção	Resultados
Pillai et al. <sup>40</sup>	Estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo controlado.	p= <0.001	Crianças e adultos jovens (8-21 anos) com diagnóstico recente de sarcomas ósseos submetidos à quimioterapia com alto potencial emetogênico. (n= 61)	Pacientes entre 20 a 40kg receberam 06 cápsulas / dia contendo 167mg de gengibre em pó, amido ou fécula em pó (dose total: 1.000 mg/ dia). Pacientes entre 40 a 60kg receberam 05 cápsulas / dia contendo 400mg de gengibre em pó de amido (dose total: 2.000 mg)	Observou-se que a raiz de gengibre em pó foi significativamente eficaz na redução da gravidade das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, tanto agudos quanto tardios em crianças e adultos jovens.
Zick et al. <sup>32</sup>	Estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado.	p= 0.03	Indivíduos maiores de 18 anos, com diagnóstico histológico de câncer tratados com quimioterapia (n=162).	Receberam cápsulas contendo 1 ou 2g, cada cápsula continha 250mg de extrato seco de gengibre ou placebo.	A gravidade das náuseas foi reduzida quando a dose de 2,0g de gengibre foi tomada com apetitante.
Ryan et al. <sup>39</sup>	Estudo randomizado, controlado com placebo, duplo-cego.	p= 0.003	Pacientes com câncer da Universidade de Rochester filiados ao Programa comunitário de Oncologia Clínica (CCOP) (n=644).	Os pacientes foram randomizados em quatro grupos: 1) placebo, 2) 0.5g de gengibre, 3) 1,0 g de gengibre, ou 4) de gengibre 1.5g. Todos os pacientes receberam antieméticos antagonista 5-HT3 no dia 1 de todos os ciclos e levaram três cápsulas de 250mg de gengibre ou placebo duas vezes por dia durante seis dias, com início três dias antes do primeiro dia dos próximos dois ciclos.	Suplementação de gengibre em dose diária de 0,5g a 1,0g ajuda significativamente na redução de náuseas durante o primeiro dia de quimioterapia