
Potencial antimutagênico de extratos aquosos de gengibre

Antimutagen potential of aqueous ginger extracts

Elisa dos Santos Cardoso^{1*}, Ana Aparecida Bandini Rossi¹, Eliane Cristina Moreno de Pedri¹, Kelli Évelin Müller Zortéa¹, Edimilson Leonardo Ferreira¹, Daniele Paula Maltezo¹

RESUMO

O gengibre é utilizado para prevenção e tratamento de doenças desde a antiguidade e, nas últimas décadas, estudos revelaram que a espécie possui compostos com atividade antioxidante, indicando possível atividade antimutagênica. Nesse contexto, este estudo teve por objetivo avaliar a atividade antimutagênica de extratos aquosos do tipo infuso e decocto (EAI e EAD), de gengibre por meio dos protocolos (pré-tratamento (PI), pós-tratamento (PII) e tratamento simultâneo (PIII)) com o teste *Allium cepa* e, consequentemente, seu potencial como alimento funcional e/ou nutracêutico. O EAI não exerceu efeito significativo, enquanto o EAD teve efeito significativo nos três protocolos testados, com efeito mais evidente em PII e PIII. O EAD de gengibre apresentou atividade desmutagênica e bioantimutagênica. Os resultados permitem inferir que o EAD de gengibre apresenta atividade antimutagênica, contudo, são necessárias pesquisas que realizem a identificação dos compostos com estas propriedades e a ação dos mesmos em células animais, para que assim possa ser confirmado seu potencial como alimento funcional e/ou nutracêutico e também para produção de medicamentos para o tratamento de doenças resultantes de processos mutacionais.

Palavras-chave: *Allium cepa*; Bioantimutagênese; Desmutagênese; Gingerol; *Zingiber officinale*;

ABSTRACT

Ginger has been used for the prevention and treatment of diseases since ancient times and, in recent decades, studies have revealed that the species has several compounds with antioxidant activity, indicating possible antimutagenic activity. Therefore, this study aimed to evaluate the antimutagenic activity of infused and decocted aqueous extracts (EAI and EAD) of ginger through three protocols (pre-treatment (PI), post-treatment (PII) and simultaneous treatment (PIII)) using the *Allium cepa* test and also its potential as a functional food or nutraceutical. The effect of EAI was not significant, while EAD had a significant effect on the three protocols tested, with a more evident effect on PII and PIII. Ginger EAD showed desmutagenic activity and bioantimutagenic. The results allow us to infer that the EAD of ginger has antimutagenic activity. However, researches are necessary in order to identify the compounds with these properties and their action in animal cells, to confirm their potential as a functional food or nutraceutical and also for the production of drugs for the treatment of diseases resulting from mutational processes.

Keywords: *Allium cepa*; Bioantimutagenesis; Demutagenesis; Gingerol; *Zingiber officinale*;

¹ Universidade do Estado de Mato Grosso Carlos Alberto Reyes Maldonado
*E-mail: elisabyo@gmail.com

INTRODUÇÃO

A utilização de espécies vegetais para a prevenção e tratamento de enfermidades acompanha a evolução das civilizações humanas, contudo, preparos tradicionais, que seguem as orientações transmitidas ao longo das gerações, e fitoterápicos podem ter efeitos adversos, o que indica a necessidade de estudos que validem os saberes tradicionais e que avaliem riscos e benefícios para que assim seja feita a utilização adequada, tanto de forma isolada quanto combinada (PEDROSO; PIRES, 2021). Dentre as diversas plantas utilizadas pela medicina popular está o gengibre (*Zingiber officinale* Rosc.), cujas propriedades medicinais são exploradas pela medicina Ayurvédica chinesa e indiana desde a antiguidade (MBAVENG; KUETE, 2017; RAVINDRAM; BABU, 2016).

Preparos tradicionais como chás e tinturas, bem como fitoterápicos produzidos a partir do rizoma do gengibre são popularmente utilizados como estimulante do sistema imunológico e no tratamento de doenças relacionadas, especialmente, aos sistemas digestório e respiratório, fomentando a realização de pesquisas que validem suas propriedades terapêuticas (MARMITT *et al.*, 2015; DANIK *et al.*, 2017). Nas últimas décadas, contudo, vários estudos relacionam a atividade antioxidante do gengibre a propriedades anticancerígenas ou antimutagênicas (AKIMOTO *et al.*, 2015; BOBDE *et al.*, 2020; PLENGSURIYAKARN *et al.*, 2012; SOUSA *et al.*, 2019; ZADOROZHNA; MANGIERI, 2021; ZIVARPOUR *et al.*, 2021), uma vez que a caracterização fitoquímica do seu rizoma revela a presença de compostos fenólicos com potencial antioxidante comprovado como os gingeróis, sendo estes convertidos em shagaois e zingibereno por meio do aquecimento e desidratação (DHANIL *et al.*, 2017; KO *et al.*, 2019; LECHNER; STONER, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

As propriedades antimutagênicas das espécies vegetais está, geralmente, relacionada a presença de compostos fenólicos e sua capacidade de interagir com as espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN), reduzindo o estresse oxidativo e, consequentemente, os danos causados às biomoléculas (BEAL, 2006; DEUS *et al.*, 2019; KADA; SHIMOI, 1987; MBAVENG; KUETE, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2018). Estudos com compostos extraídos do gengibre têm revelado que a espécie apresenta potencial para ser utilizada no tratamento de diversos tipos de câncer (AHMAD *et al.*, 2015; LECHNER; STONER, 2019T; PASHAEI-ASL *et al.*, 2017; UNTIWECHAPIKUL

et al., 2010).

A avaliação do potencial antimutagênico de substâncias diversas pode ser realizada por meio de testes *in vivo* e *in vitro*, sendo que o teste *Allium cepa*, comumente utilizado em bioensaios de citogenotoxicidade, tem se mostrado eficiente em detectar a ação de compostos bioativos em células expostas à compostos mutagênicos, atuando sobre o ciclo celular (ARAUJO *et al.*, 2017; GALLO *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2018; ROBERTO *et al.*, 2016).

MATERIAIS E MÉTODOS

O teste *Allium cepa* foi realizado no Laboratório de Genética Vegetal e Biologia Molecular (GenBioMol) do Centro de Pesquisa e Tecnologia da Amazônia Meridional (CEPTAM) do Campus Universitário da Universidade do Estado de Mato Grosso Carlos Alberto Reyes Maldonado (UNEMAT) em Alta Floresta, Mato Grosso, Brasil.

Os bioensaios foram realizados utilizando água destilada como controle negativo (CN), solução de sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) como controle positivo (CP) e extratos aquosos, do tipo infuso e decocto, para verificação do potencial mutagênico e antimutagênico de gengibre.

Obtenção dos Extratos Aquosos

Os extratos aquosos do tipo infuso (EAI) e decocto (EAD) foram preparados seguindo as orientações da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26/2014 (BRASIL, 2014). Para cada um dos extratos avaliados foram testadas quatro concentrações (25 mg mL^{-1} , 50 mg mL^{-1} , 100 mg mL^{-1} e 200 mg mL^{-1}), sendo que para obtenção do extrato de maior concentração foram utilizados, para cada litro de água destilada, 200 g de fragmentos de rizoma de gengibre. As demais concentrações foram obtidas a partir da diluição do extrato mais concentrado.

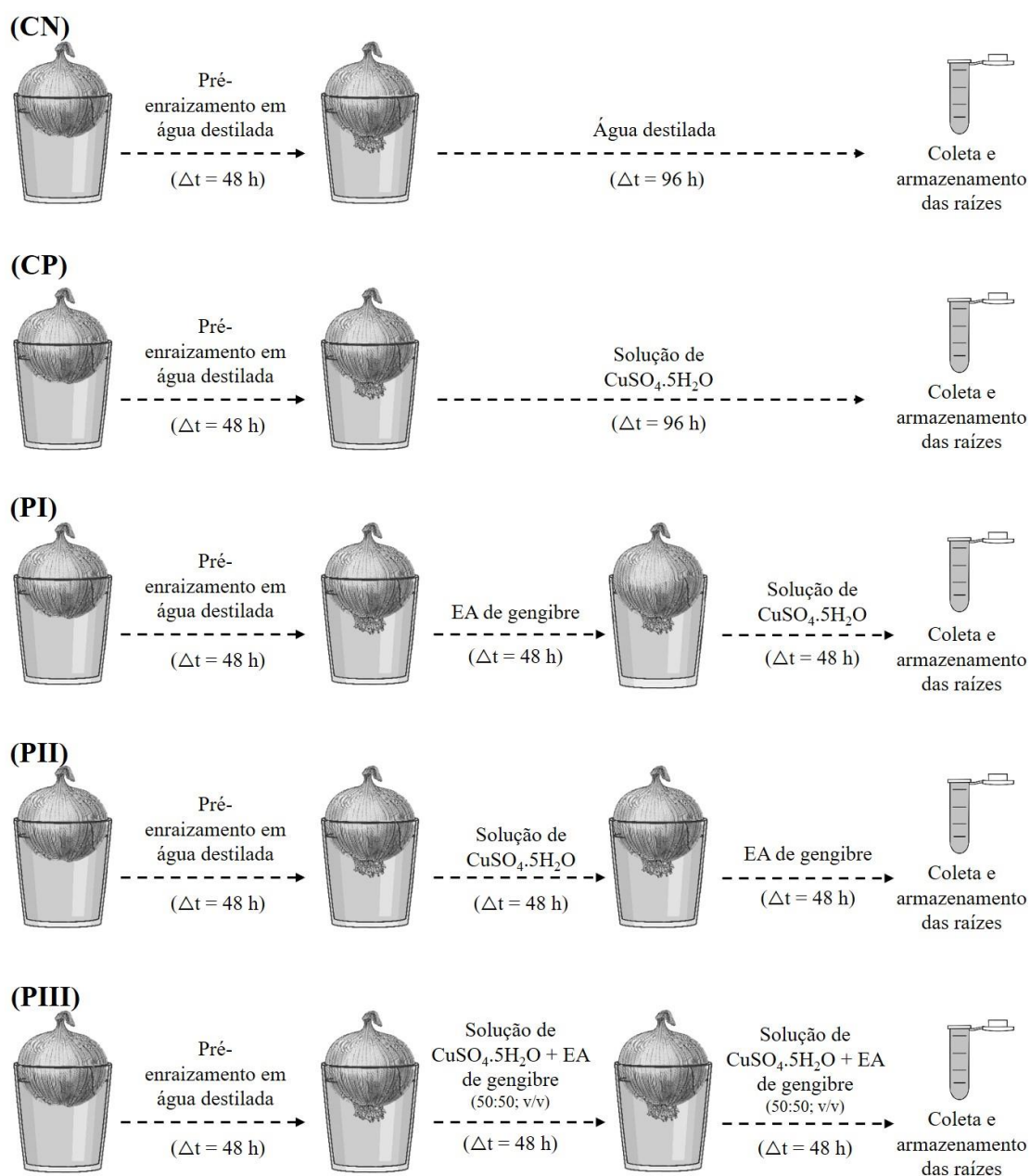
Preparação da Solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ – Controle Positivo

Inicialmente, foi preparada uma solução de 100 mg L^{-1} de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, seguindo orientações de Palácio *et al.* (2013), sendo que a partir desta solução foi realizada a diluição para a concentração de $0,08 \text{ mg mL}^{-1}$.

Teste *Allium cepa*

Para avaliação do potencial mutagênico e antimutagênico de gengibre foi realizado o teste *A. cepa* (FISKESJÖ, 1985; BABICH *et al.*, 1997;), sendo os bulbos submetidos aos controles negativo (água destilada) e positivo e aos protocolos propostos por Ribeiro *et al.* (2018), como demonstrado na figura 1.

Figura 1. Protocolos para avaliação de antimutagenicidade com Teste *Allium cepa*. CN: controle negativo; CP: controle positivo (Solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$); PI: Protocolo de pré-tratamento; PII: Protocolo de pós-tratamento; PIII: Protocolo de tratamento simultâneo.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Onde:

PI – Pré-tratamento: após o pré-enraizamento (48 h), os bulbos foram expostos às diferentes concentrações dos extratos de gengibre (48 h) e, posteriormente, ao controle positivo (solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), por 48 h;

PII – Pós-tratamento: após o pré-enraizamento (48 h), os bulbos foram expostos ao controle positivo (solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) por 48 h e, posteriormente, às diferentes concentrações dos extratos de gengibre (48 h);

PIII – Tratamento simultâneo: após o pré-enraizamento (48 h), os bulbos foram expostos, por um período de 96 h, à uma solução (1:1; v/v) de cada uma das concentrações dos extratos de gengibre: CP (solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$).

Os bioensaios foram conduzidos em duas etapas, uma para avaliação do potencial antimutagênico do EAI de gengibre e outra para o EAD. Para cada um dos protocolos avaliados foram utilizados 40 bulbos de *A. cepa*, sendo 10 bulbos/concentração de cada extrato de gengibre. Para os controles negativo e positivo, foram utilizados 20 bulbos (10 para cada). Os bulbos foram mantidos em câmara de germinação do tipo B.O.D. (Biochemical Oxygen Demand), onde permaneceram em temperatura controlada ($25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$) e na ausência de luz por 144 horas (6 dias), sendo retirados apenas para substituição dos extratos e/ou solução do CP e CN. Após este período, foram coletadas, aleatoriamente, raízes de cada um dos controles e protocolos, sendo as mesmas acondicionadas em microtubos com solução fixadora (etanol: ácido acético, 3:1, v/v) por um período de 24 horas em temperatura ambiente e, posteriormente, transferidos para microtubos com etanol 70% e mantidas sob refrigeração ($\pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Para preparação das lâminas, as raízes de *A. cepa* foram previamente lavadas em água destilada por um período de cinco minutos, hidrolisadas em HCl 1N por 15 minutos e, novamente, lavadas em água destilada por mais cinco minutos. Para confecção das lâminas, os meristemas apicais das raízes foram retirados, colocados sobre lâmina e esmagados em, aproximadamente, 100 μL (1 gota) de orceína acética 2% com auxílio de bastão de vidro, sendo então cobertos com lamínula. Para cada uma das concentrações de cada protocolo foram preparadas 10 lâminas, totalizando 40 lâminas por protocolo de cada EA de gengibre. Para cada um dos controles também foram confeccionadas 10 lâminas. Para contagem das células foi utilizado a técnica de varredura, sendo contabilizadas 500 células por lâmina (5000 por concentração de EA de gengibre e por

controle), totalizando 15.000 células por protocolo.

A observação das lâminas foi realizada em microscópio óptico Bioval, magnitude de 400X, sendo registrados o número de células em divisão (NCD), o número de células com micronúcleos e/ou irregularidades cromossômicas (NCMI), tais como quebra ou ponte cromossômica, erros de migração cromossômica em metáfases e anáfases. Os dados foram avaliados pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF) para múltiplas comparações, com auxílio do software estatístico JAMOV, versão 2.2.5 (JAMOV, 2021; NAVARRO; FOXCROFT, 2022).

A partir do NCD, foi calculado o índice mitótico (IM), utilizando a equação 1, enquanto que a partir do NCMI, utilizando a equação 2, obteve-se a frequência de células micronucleadas e/ou com irregularidades cromossômicas ($CMI_{(f)}$). A atividade antimutagênica, por sua vez, foi avaliada pela análise da redução de danos (micronúcleos e irregularidades cromossômicas) promovida pelas concentrações dos extratos aquosos de gengibre em cada um dos protocolos, utilizando a equação proposta por Roberto *et al.* (2016) (Equação 3).

$$IM (\%) = \left(\frac{NCD}{NTC} \right) \times 100 \quad (1)$$

$$CMI_{(f)} = \left(\frac{NCMI}{NCD} \right) \times 100 \quad (2)$$

$$RD (\%) = \left(\frac{a - b}{a - c} \right) \times 100 \quad (3)$$

Onde: NCD = número de células em divisão; NTC: número total de células; RD: Redução de danos; NCMI: número de células micronucleadas e/ou com irregularidades cromossômicas; a = NCMI no Controle Positivo; b = NCMI presentes nos tratamentos (concentrações do EAI e EAD de gengibre); c = NCMI presentes no Controle Negativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos dados por meio do teste de Kruskal-Wallis revelou que o efeito das diferentes concentrações do EAI de gengibre não foi significativo em nenhum dos protocolos testados (pré-tratamento, pós-tratamento e tratamento simultâneo), de modo que estes dados não foram considerados para as análises de antimutagenicidade. Os dados referentes ao EAD, por sua vez, indicaram efeito significativo ($p < 0,05$) para todos os protocolos testados.

Para extração dos metabólitos secundários de espécies vegetais podem ser utilizados diferentes processos que variam entre si quanto ao solvente, temperatura, tempo de exposição e metodologia (ANVISA, 2021). A preparação caseira de fitoterápicos, em geral, utiliza água como solvente, sendo que o processo de extração pode ser a frio (maceração) ou a quente (infusão e decocção) de acordo com orientações que foram transmitidas, oralmente, ao longo das gerações ou que já estão descritas em estudos realizados com as espécies com potencial fitoterápico reconhecido (ANVISA, 2016; SOUSA *et al.* 2019). A ausência de efeito significativo do EAI de gengibre quanto ao NCMI, quando comparado ao CP, pode ser explicada pelo fato de que, embora infusos de rizoma sejam frequentemente utilizados na medicina popular (CRFSP, 2019; FERREIRA *et al.*, 2020), de acordo com a ANVISA (2021), a infusão é um método indicado para partes mais tenras do vegetal ou cujos metabólitos de interesse sejam voláteis, enquanto a decocção é indicada para as partes mais rijas, como os rizomas de gengibre, e/ou quando se tem por objetivo extrair substâncias com baixa solubilidade em água.

Os resultados apresentados na tabela 1 indicam que o EAD de gengibre reduziu o NCMI, sendo que os protocolos com maior redução foram PII e PIII, quando comparados com o NCMI produzidos pelo CP.

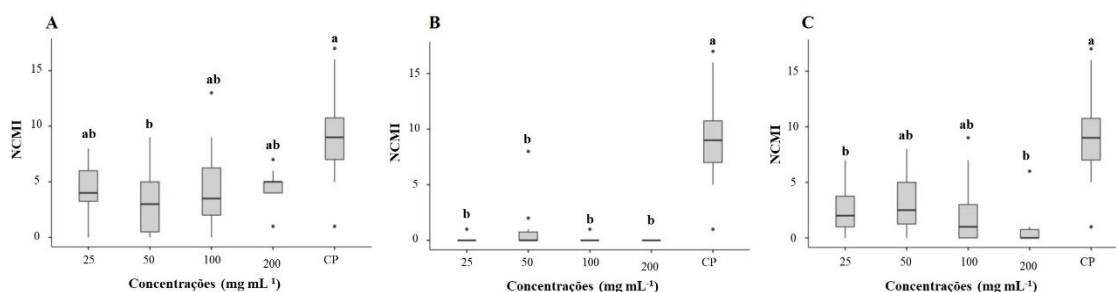
Tabela 1 - Estatística descritiva da contagem de células meristemáticas de *Allium cepa* com micronúcleos e/ou irregularidades cromossômicas após os protocolos para avaliação do potencial antimutagênico do extrato aquoso, decocto, de gengibre.

Concentrações	PI		PII		PIII	
	Mediana	Q1 - Q3	Mediana	Q1 - Q3	Mediana	Q1 - Q3
25 mg mL ⁻¹	4,0	3,3 – 6,0	0,0	0,0 – 0,0	2,0	0,0 – 3,8
50 mg mL ⁻¹	3,0	0,5 – 5,0	0,0	0,0 – 0,8	2,5	1,0 – 5,0
100 mg mL ⁻¹	3,5	2,0 – 6,3	0,0	0,0 – 0,0	1,0	0,0 – 3,0
200 mg mL ⁻¹	5,0	4,0 – 5,0	0,0	0,0 – 0,0	0,0	0,0 – 0,8
	Mediana			Q1 - Q3		
CN	0,5			0,0 – 1,0		
CP	9,0			7,0 – 10,8		

PI: protocolo de pré-tratamento, PII: protocolo de pós-tratamento; PIII: protocolo de tratamento simultâneo. CN: controle negativo (água destilada); CP: controle positivo (solução de CuSO₄.5H₂O); Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil. Fonte: Elaborada pelos autores.

A partir dos dados apresentados é possível verificar que todas as concentrações do EAD de gengibre (25, 50, 100 e 200 mg mL⁻¹), quando comparadas com o CP, promoveram redução no NCMI, embora o teste de DSCF tenha revelado que, para PI somente a concentração 50 mg mL⁻¹ promoveu resultados que diferiram significativamente do CP, enquanto que para PIII, foram apenas as concentrações 25 e 200 mg mL⁻¹ (Figura 2).

Figura 2 - Box-Plot e teste de Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF) para múltiplas comparações em protocolos de (A) pré-tratamento (PI), (B) pós-tratamento (PII) e (C) tratamento simultâneo (PIII) aplicados ao teste *Allium cepa* para avaliação do potencial antimutagênico de extratos aquosos, do tipo decocto, de gengibre. NCMI: número de células com micronúcleos e/ou irregularidades cromossômicas; CP: controle positivo (solução de CuSO₄.5H₂O). Letras iguais não diferem entre si pelo teste DSCF ($p < 0,05$).



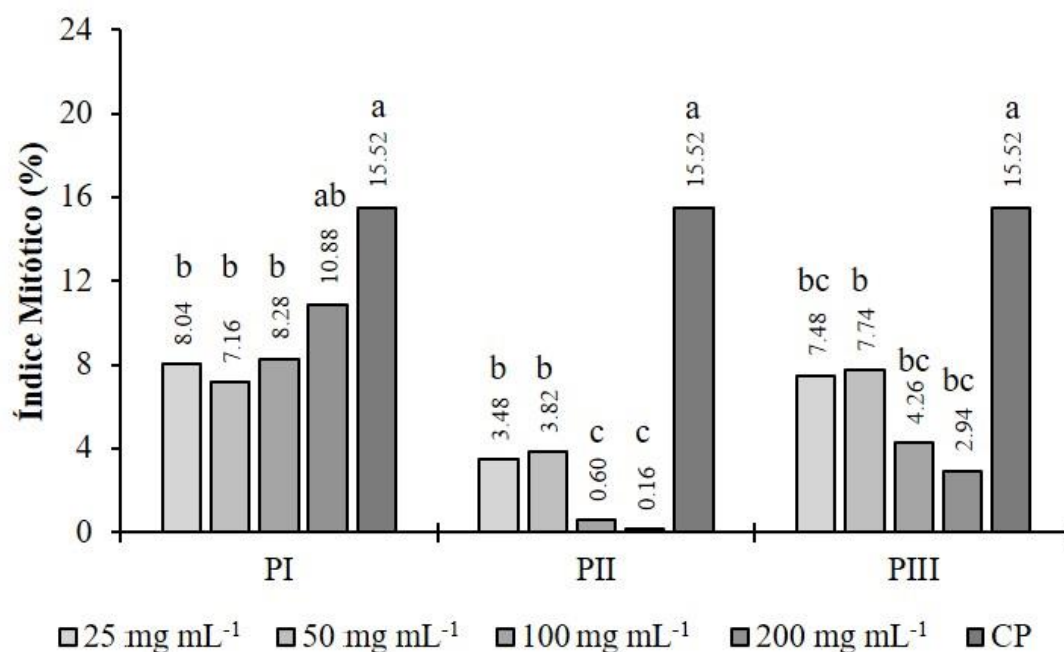
Fonte: Elaborado pelos autores.

Os meristemas de *A. cepa* submetidos ao PII e expostos à todas as concentrações de EAD de gengibre diferiram significativamente daqueles expostos ao CP, sendo que para a concentração 200 mg mL⁻¹ não foram registradas CMI (Figura 2). Esses resultados demonstram que os compostos antimutagênicos podem atuar de diferentes formas, seja sobre os mecanismos de reparo da molécula de DNA durante o processo de replicação ou ainda sobre o sistema de controle do ciclo celular, conforme apresentado por Alberts *et al.*, (2017), o que pode fazer com que a célula estacione em interfase ou ainda que não entre em mitose e, consequentemente, reduzindo tanto o IM quanto o NCMI. Dessa forma, o mecanismo de ação pode ser classificado, basicamente, como desmutagênico, quando atua sobre os compostos que induzem as mutações, ou como bioantimutagênico, quando atuam sobre os mecanismos de reparo do DNA ou sobre o sistema de controle do ciclo celular (BIAZZI *et al.* 2018; KADA; SHIMOI, 1987).

A avaliação do ciclo mitótico indicou que o EAD de gengibre, quando comparado com o CP, reduziu significativamente o IM nos três protocolos testados (Figura 3), evidenciando a ação bioantimutagênica, onde os compostos presentes nos extratos podem

induzir a célula a permanecer em interfase ou retardar o início da mitose, para que assim sejam realizados os reparos necessários.

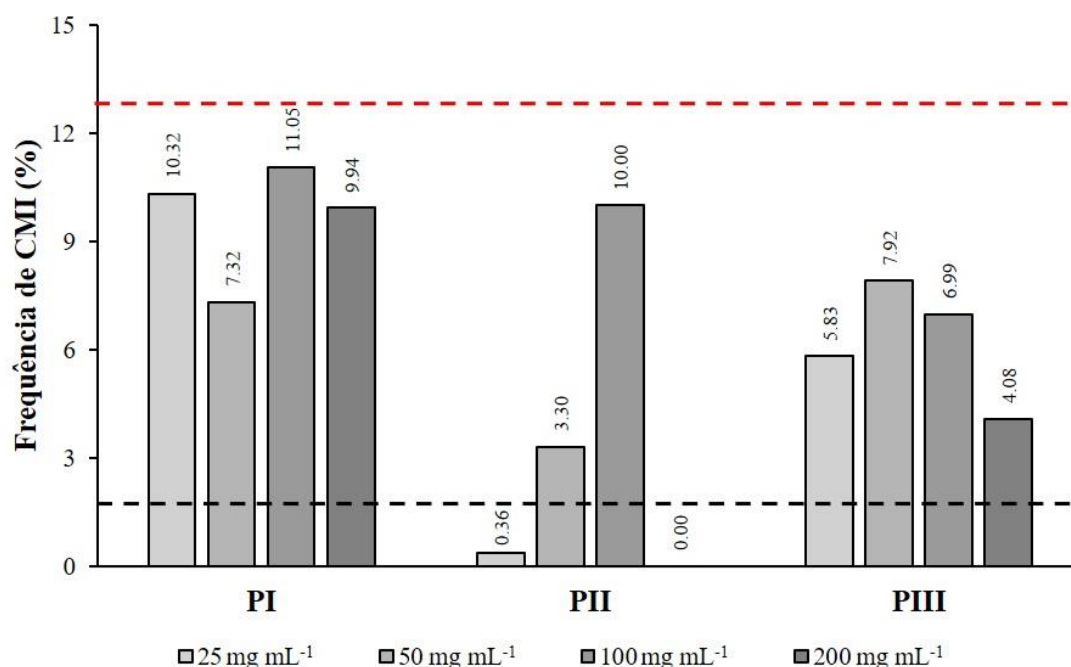
Figura 3 - Índice mitótico em meristemas de *Allium cepa* submetidos aos protocolos de pré-tratamento (PI), pós-tratamento (PII) e tratamento simultâneo (PIII) com diferentes concentrações de extratos aquosos, do tipo decocto, de gengibre. CP: controle positivo (solução de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). Letras iguais, em um mesmo protocolo, não diferem entre si pelo teste DSCF ($p < 0,05$).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Ao avaliar a $\text{CMI}_{(f)}$ é possível identificar também a ação desmutagênica do EAD de gengibre, uma vez que para esse cálculo foram consideradas apenas as células que estavam no ciclo mitótico e a $\text{CMI}_{(f)}$ dos meristemas de *A. cepa* expostos aos protocolos de antimutagenicidade é inferior a $\text{CMI}_{(f)}$ daqueles expostos ao CP (Figura 4).

Figura 4 - Frequência de células micronucleadas e/ou com irregularidades cromossômicas ($CMI_{(f)}$) em meristemas de *Allium cepa* submetidos aos protocolos de pré-tratamento (PI), pós-tratamento (PII) e tratamento simultâneo (PIII) com diferentes concentrações de extratos aquosos, do tipo decocto, de gengibre. ---- = $CMI_{(f)}$ do controle negativo (1,77%); ---- = $CMI_{(f)}$ do controle positivo (12,83%).



Fonte: Elaborado pelos autores.

A ação desmutagênica do EAD de gengibre pode ser atribuída ao potencial antioxidante da espécie, o que, por sua vez, está relacionado à presença de compostos fenólicos, especialmente os gingeróis, shogaois, flavanoides e taninos, conforme evidenciado em estudos com diferentes extratos obtidos a partir dos seus rizomas (AL-AWWADI, 2017; SOUSA *et al.*, 2018; EL-GHORAB *et al.*, 2010; JARDIM *et al.*, 2019). Estudos indicam que doenças neurodegenerativas, autoimunes, cardiovasculares e cânceres podem estar relacionadas à danos no DNA causados por estresse oxidativo, uma vez que espécies reativas ao oxigênio (ERO) e ao nitrogênio (ERN), embora produzidas em reações bioquímicas essenciais, podem reagir com substratos biológicos, promovendo lesões oxidativas e causando danos às biomoléculas. Substâncias antioxidantes, como os compostos fenólicos, podem ter efeito preventivo, quando doam H^+ ou elétrons, evitando a oxidação do substrato, ou atuando na decomposição de peróxidos, bloqueando a reação em cadeia ao captar ERO e/ou ERN intermediárias (BARBOSA *et al.*, 2010; BEAL, 2006).

O potencial antimutagênico do EAD de gengibre é demonstrada por meio da

redução dos danos celulares (Tabela 2), que aponta reduções superiores à 50%, independentemente da concentração e do protocolo testado.

Tabela 2 - Atividade antimutagênica de diferentes concentrações do extrato aquoso, tipo decocto, de gengibre sobre células meristemáticas de *Allium cepa* submetidas aos protocolos de pré-tratamento (PI), pós-tratamento (PII) e tratamento simultâneo (PIII).

Concentrações do EAD de gengibre	PI		PII		PIII	
	N	RD (%)	N	RD (%)	N	RD (%)
25 (mg mL ⁻¹)	44	57,14	1	108,33	25	79,76
50 (mg mL ⁻¹)	33	70,24	11	96,43	34	69,05
100 (mg mL ⁻¹)	46	54,76	1	108,33	24	80,95
200 (mg mL ⁻¹)	46	54,76	0	109,52	8	100,00

N: número total de células micronucleadas e/ou com irregularidades cromossômicas; RD: redução de danos celulares; N do controle negativo (água destilada) = 8; N do controle positivo (solução de sulfato de cobre pentahidratado – CuSO₄.5H₂O) = 92. Fonte: Elaborada pelos autores.

Considerando que o EAD de gengibre atuou como quimioprotetor, reduzindo o NCMI, e também na regulação do ciclo celular, reduzindo o IM dos meristemas expostos previamente, posteriormente ou simultaneamente à um composto reconhecidamente mutagênico, podemos inferir que o mesmo possa ser utilizado como alimento funcional ou nutracêutico. De acordo com Moraes e Colla (2006), alimentos funcionais são aqueles fazem parte da dieta usual em decorrência de suas propriedades nutricionais, mas que também contém compostos capazes de prevenir doenças e/ou melhorar as condições de saúde do usuário; os nutracêuticos, por sua vez, podem atuar tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças e podem ser utilizados na forma de suplementos que contenham apenas os compostos de interesse.

CONCLUSÃO

A decocção de fragmentos de rizomas de gengibre foi eficiente na extração de compostos com propriedades antimutagênicas, indicando que a sua utilização pela medicina popular ou seu consumo cotidiano possa contribuir para prevenção ou redução de danos no DNA. Todavia, esse estudo se caracteriza como uma avaliação básica, sendo, portanto, necessários estudos que utilizem outros sistemas de testes, como o cultivo de

células de mamíferos, além da identificação dos compostos com potencial antimutagênico para que a espécie seja utilizada não apenas como alimento funcional e/ou nutracêutico, mas também na produção de medicamentos para o tratamento de doenças resultantes de processos mutacionais.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, B.; REHMAN, M. U.; AMIN, I.; ARIF, A.; RASOOL, S.; BHAT, S. A.; *et al.* A Review on Pharmacological Properties of Zingerone (4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone). **The Scientific World Journal**, v. 2015, p. 1-6, 2015. DOI:10.1155/2015/816364
- AKIMOTO, M.; IIZUKA, M.; KANEMATSU, R.; YOSHIDA, M.; TAKENAGA, K. Anticancer Effect of Ginger Extract against Pancreatic Cancer Cells Mainly through Reactive Oxygen Species-Mediated Autotic Cell Death. **PLOS ONE**, v. 10, n.5, e0126605. DOI:10.1371/journal.pone.0126605
- ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; MORGAN, D.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; *et al.* **Biologia Molecular da Célula**. 6. ed. Porto Alegre, Artmed, 2017.
- AL-AWWADI, N. J. Potential health benefits and scientific review of ginger. **Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy**, v. 9, n. 7, p. 111-116, 2017. DOI:10.5897/JPP2017.0459
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília-DF, ANVISA, 2021. p.216. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em 26 jan. 2022.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Memento Fitoterápico**. 1. ed. Brasília-DF, ANVISA, 2016. p.114. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em 17 jan. 2022.
- ARAUJO, M. P. T.; SOUSA, G. R.; FERREIRA, G. A.; PORTO, H. K. P.; SANTOS, M. O.; OLIVEIRA, V.; *et al.* Avaliação do potencial antimutagênico e mutagênico do nanovetor vitamina C em células meristemáticas de raiz de *Allium cepa*. **Saúde & Ciência em Ação**, v. 3, n. 2, p. 40-52, 2017.
- BABICH, H.; SEGAL, M. A.; FOX, K. D. The *Allium* test - a simple, eukaryote

genotoxicity assay. **American Biology Teacher**, vol. 59, n. 9, p. 580–583, 1997.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010. DOI:10.1590/S1415-52732010000400013

BEAL, Bianca Helena. **Atividade antioxidante e identificação dos ácidos fenólicos do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe)**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos) - Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

BIAZI, B. I.; OGO, F. M.; OLIVEIRA, R. J. Análise mutagênica e antimutagênica do carotenoide luteína pelo teste de *Allium cepa*. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 29, n. 56, p. 11-22, 2018.

BOBDE, M. V.; YADAV, J.; SIBI, G. Ginger (*Zingiber officinale*) and its Bioactive Components with Protective and Therapeutic Potential against Cancer. **Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences**, v. 1, n. 5, p. 144-149. 2020. DOI:10.37871/jbres1133

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada n. 26, 13 de maio de 2014. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro de notificação de produtos tradicionais fitoterápicos**. Brasília-DF, maio 2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/>. Acesso em 26 set. 2021.

CRFSP. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 4. ed. São Paulo, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2019.

DHANIK, J.; ARYA, N.; NAND, V. A review on *Zingiber officinale*. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 6, n. 3, p. 174-184, 2017.

DEUS, V. L.; SANTOS, A. P. C.; WALKER, J. F.; SANTANA NETA, L. G.; SOUZA, L. S. Compostos fenólicos em hortaliças cultivadas nos sistemas convencional e orgânico: uma revisão. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 70-84, 2019. DOI:10.29327/226760.1.1-8

EL-GHORAB, A. H.; NAUMAN, M.; ANJUM, F. M.; HUSSAIN, S.; NADEEM, M. A comparative study on chemical composition and antioxidant activity of ginger (*Zingiber officinale*) and cumin (*Cuminum cyminum*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 14, p. 8231-8237, 2010. DOI:10.1021/jf101202x

FERREIRA, E. L.; CARDOSO, E. S.; RODRIGUES, A. S.; ROSSI, A. A. B. Etnoconhecimento e utilização do gengibre no norte de Mato Grosso. **Vivências**. v. 16, n. 31, p. 157-169, 2020. DOI:10.31512/vivencias.v16i31.230

FISKESJÖ, G. The *Allium* test as a standard in environmental monitoring. **Hereditas**, v. 102, p. 99-112, 1985. DOI:10.1111/j.1601-5223.1985.tb00471.x

GALLO, C. M.; OLIVEIRA, J. D. S.; SANTOS, E. F.; CARVALHO FILHO, R. V.; SILVA, W. L. A. S. R.; MARTINO-ROTH, M. G. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica da *Chamomilla recutita* (L.) Rauscher, em teste *Allium cepa*. **Diversitas Journal**, v.5, n. 3, p. 1720-1728, 2020. DOI:10.17648/diversitas-journal-v5i3-985

JAMOVI. **The jamovi project** (Version 2.2) [Computer Software]. 2021. Disponível em <https://www.jamovi.org>. Acesso em 15 fev. 2022.

JARDIM, M. F. A.; FURLAN, L. C. O.; CARVALHO, I. S.; BARBOSA, L.; OTUTUMI, L. K.; JACOMASSI, E.; *et al.* Atividade antibacteriana e antioxidante dos extratos aquosos das folhas e dos rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe cultivados no Horto Medicinal da UNIPAR. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 10, p. 18292-18309, 2019. DOI:10.34117/bjdv5n10-088

KADA, T.; SHIMOI, K. Desmutagens and bio-antimutagens - their modes of action. **BioEssays**, v. 7, n.3, p. 113-116, 1987. DOI:10.1002/bies.950070305

KO, M.-J.; NAM, H.-H.; CHUNG, M.-S. C. Conversion of 6-gingerol to 6-shogaol in ginger (*Zingiber officinale*) pulp and peel during subcritical water extraction. **Food Chemistry**, v. 207, p. 149-155, 2019. DOI:10.1016/j.foodchem.2018.07.078

LECHNER, J. F.; STONER, G. D. Ginger and Their Purified Components as Cancer Chemopreventative Agents. **Molecules**, v. 24, n. 16, e2859, 2019. DOI:10.3390/molecules24162859

MARMITT, D. J.; REMPEL, C.; GOETTERT, M. I.; SILVA, A. C. Análise sistemática da produção científica de *Zingiber officinale* Roscoe após a criação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 22, n. 4, p. 14-21, 2015.

MBAVENG, A. T.; KUETE, V. *Zingiber officinale*. In: KUETE, V. (Ed.). **Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Therapeutic Potential against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases**. Amsterdam, Elsevier, 2017. p.p. 627-639.

MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 2, p. 109-122, 2007. DOI:10.5216/ref.v3i2.2082

NAIR, K. P. (Org.). **Turmeric (*Curcuma longa* L.) and Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.)**: World's Invaluable Medicinal Spices. Cham, Springer International Publishing, 2019. DOI:10.1007/978-3-030-29189-1

NAVARRO, D. J.; FOXCROFT, D. R. **Learning statistics with jamovi**: a tutorial for psychology students and other beginners (Version 0.75). Oxford: Oxford Brookes University, 2022. DOI:10.24384/hgc3-7p15

OLIVEIRA, R. S.; LUCAS, C. P.; ANTONUCCI, G.; SILVA, F. C. Compostos bioativos naturais: agentes promissores na redução do estresse oxidativo e processos inflamatórios. **South American Journal of Basic Education, Technical and**

Technological, v. 5, n. 2, p. 258-273, 2018.

OLIVEIRA, S. C. B.; ANDRADE, F. S.; SILVA, J. N.; SOARES, F. S. C.; LIMA, R. M. T. Análise física, físico-química, química e antioxidante do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) e cristais de gengibre. In: OLIVEIRA, R.J. (Org.). **Extensão rural em foco**: apoio à agricultura familiar, empreendedorismo e inovação. v. 1. Guarujá, Editora Científica Digital, 2020. p.p. 85-89. DOI:10.37885/200600401

PALÁCIO, S. M.; CUNHA, M. B.; ESPINOZA-QUÍÑONES, F. R.; NOGUEIRA, D. A. Toxicidade de metais em soluções aquosas: um bioensaio para sala de aula. **Química Nova na Escola**, v. 35, n. 2, p. 79-83, 2013.

PASHAEI-ASL, R.; PASHAEI-ASL, F.; GHARABAGHI, P. M.; KHODADADI, K.; EBRAHIMI, M.; EBRAHIMIE, E.; *et al.* The Inhibitory Effect of Ginger Extract on Ovarian Cancer Cell Line; Application of Systems Biology. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 7, n. 2, p. 241-249, 2017. DOI:10.15171%2Fapb.2017.029

PEDROSO, R. S.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, n. 2, e310218, 2021. DOI:10.1590/S0103-73312021310218

PLENGSURIYAKARN, T.; VIYANANT, V.; EURSITTHICHAI, V.; PICHA, P.; KUPRADINUN, P.; ITHARAT, A.; *et al.* Anticancer activities against cholangiocarcinoma, toxicity and pharmacological activities of Thai medicinal plants in animal models. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 12, n. 23, p. 1-19, 2012. DOI:10.1186/1472-6882-12-23

PRASAF, S.; TYAGI, A. K. Ginger and its constituents: role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2015, e142979, 2015. DOI:10.1155/2015/142979

RAVINDRAN, P. N.; BABU, K. N. **Ginger**: The genus *Zingiber*. Washington, CRC Press, 2016.

RIBEIRO, L. R.; BELO, G. A.; MONTEIRO, A. B. Avaliação da atividade citogenotóxica e antimutagênica do extrato aquoso de *Bidens pilosa*. **Conexão Ciência (Online)**, v. 13, n. 4, p. 15-22, 2018. DOI:10.24862/cco.v13i4.973

ROBERTO, M. M.; JAMAL, C. M.; MALASPINA, O.; MARIN-MORALES, M. A. Antigenotoxicity and antimutagenicity of ethanolic extracts of Brazilian green propolis and its main botanical source determined by the *Allium cepa* test system. **Genetics and Molecular Biology**, v. 39, n. 2, p. 257-269, 2016. DOI:10.1590/1678-4685-GMB-2015-0130

SOUSA, J. P.; SARTURI, L.; ABREU, A. R.; SOUSA, T. A.; GERON, V. L. M. G. Breve relato sobre os efeitos terapêuticos do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe). **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 10, n. 1, p. 44-53, 2019. DOI:10.31072/rcf.v10iedesp.785

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. **Journal of Medicinal Food**, v. 13, n. 6, p. 1347-1354, 2010. DOI:10.1089/jmf.2010.1191

ZADOROZHNA, M.; MANGIERI, D. Mechanisms of Chemopreventive and Therapeutic Proprieties of Ginger Extracts in Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, e6599, 2021. DOI:10.3390/ijms22126599

ZIVARPOUR, P.; NIKKHAH, E.; MALEKI DANA, P.; ASEMI, Z.; HALLAJZADEHET, J. Molecular and biological functions of gingerol as a natural effective therapeutic drug for cervical cancer. **Journal of Ovarian Research**, v. 14, n. 43, p. 1-13, 2021. DOI: 10.1186/s13048-021-00789-x

Recebido em: 05/07/2022

Aprovado em: 12/08/2022

Publicado em: 16/08/2022