



EDUCAÇÃO CIÊNCIA E SAÚDE  
<http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v5i2.149>

## O POTENCIAL HEPATOPROTETOR DO GENGIBRE (*Zingiber officinale*): UMA REVISÃO SOBRE SEUS PRINCIPAIS MECANISMOS DE HEPATOPROTEÇÃO

Paulo Rogério Moreira da Silva<sup>1</sup>, Milena de Cassia Alves Monteiro da Silva<sup>1</sup>, Camila Macena de Oliveira Monteiro<sup>1</sup>, Ennaly Monteiro de Farias<sup>1</sup>, Maria Emília da Silva Menezes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Curso de Bacharelado em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB, Brasil.

<sup>2</sup> Nutricionista. Doutora em Ciências pela UFAL. Prof<sup>a</sup> Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil.

Email para correspondência: [paulormdasilva2012@gmail.com](mailto:paulormdasilva2012@gmail.com)

### Resumo

O fígado é um órgão vital ao organismo por regular vários processos fisiológicos. Há uma longa tradição em tratar problemas hepáticos com ervas devido a suas propriedades antioxidantes. O *Zingiber officinale*, conhecido como gengibre, é uma dessas plantas. Visando compreender seus mecanismos hepatoprotetores, foi feita a presente revisão literária. Realizou-se a busca nas bases de dados SciELO, MEDLINE/Pubmed e LILACS, com os termos *hepatoprotective* e *liver* combinadas com *ginger* e *Zingiber officinale*, analisando-se 16 artigos dos anos 2012-2018. Os resultados mostram que grande parte dos mecanismos de hepatoproteção associam-se à atividade antioxidante por regularem positivamente o fator de transcrição Nrf2 e aumentarem as glutatona hepática, S-transferases (GST), peroxidase (GPx) e catalase (CAT). Há prevenção de cânceres através da diminuição dos genes Caspase3, MK167 e C-fos, e de sua metástase pela inibição do TGF- $\beta$ 1. Há redução da expressão de PCNA, colágeno, colesterol e triglicérides (por inibição da superexpressão de ChREBP) e alívio da inflamação (por inibição de prostaglandinas, leucotrienos, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e COX-2, e supressão do NF- $\kappa$ B p65, do receptor TLR4 e da MAPK). Tais propriedades relacionam-se com os compostos gingeróis, shagaóis e gingeronas, fazendo do gengibre um produto promissor para a manutenção da integridade do fígado.

**Palavras-chave:** gengibre, estresse oxidativo, fígado, expressão genética.

### Abstract

Liver is a vital organ to the body by regulating various physiological processes. There is a long tradition of treating liver problems with herbs because of their antioxidant properties. *Zingiber officinale*, known as ginger, is one such like plant. In order to understand its hepatoprotective mechanisms, this literary revision was made. We searched the SciELO, MEDLINE/Pubmed and LILACS databases, with the terms *hepatoprotective* and *liver* combined with *ginger* and *Zingiber officinale*, analyzing 16 articles from years 2012-2018. The results show that most of the hepatoprotection mechanisms are associated with antioxidant activity by positively regulating

the transcription factor Nfr2 and increasing hepatic glutathione, S-transferases (GST), peroxidase (GPx) and catalase (CAT). There is cancer prevention through the decrease of Caspase3, MK167 and C-fos genes, and its metastasis by inhibition of TGF- $\beta$ 1. There is a reduction in expression of PCNA, collagen, cholesterol and triglycerides (due to inhibition of ChREBP overexpression) and inflammation alleviation (due to inhibition of prostaglandins, leukotrienes, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and COX-2, and suppression of NF- $\kappa$ B p65, TLR4 receptor and MAPK). These properties are related to compounds gingerols, shagaols and zingerones, turning ginger into a promising product for the maintenance of liver integrity.

**Keywords:** ginger, oxidative stress, liver, gene expression.

## 1 Introdução

O uso de plantas medicinais não é apenas um costume do passado distante. Desse modo, o uso de remédios produzidos a partir de ervas é mais prevalente em pacientes com doenças crônicas. Especiarias e ervas são reconhecidas como fontes de antioxidantes naturais que podem proteger os órgãos do estresse oxidativo, tendo assim, um importante papel na prevenção de doenças cuja etiologia e fisiopatologia estão associadas às espécies reativas do oxigênio - EROs (MOHAMED *et al.*, 2015). O equilíbrio entre EROs e antioxidantes é crucial e pode ser um mecanismo relevante ao prevenir os danos causados pelo estresse oxidativo (JOSHI *et al.*, 2017).

As espécies reativas do oxigênio são comumente relacionadas ao estresse oxidativo, o qual implica em doenças perigosas, dentre elas, doenças cardíacas, diabetes, câncer e, especialmente, lesões hepáticas. O fígado é um órgão vital para o organismo por causa da sua tarefa fundamental em regular vários processos fisiológicos como metabolismo, secreção e armazenamento, e ter uma grande capacidade em desintoxicar substâncias tóxicas e sintetizar substâncias úteis. Por isso, doenças que causam inflamação hepática estão associadas a uma significativa taxa de mortalidade e morbidade (ABDEL-AZEEM *et al.*, 2013; CHEONG *et al.*, 2015).

O *Zingiber officinale* da família Zingiberaceae, conhecido popularmente como gengibre, é uma planta originada do sudeste asiático, mas muito cultivada mundialmente e com vários registros de benefícios à saúde humana (KIM *et al.*, 2017). Seu rizoma em pó trata-se de uma mercadoria importante no mundo inteiro devido ao seu uso como especiaria, influenciando o sabor e aroma de preparações culinárias.

Além disso, o gengibre tem sido utilizado na medicina tradicional no tratamento de problemas gastrintestinais, tais como dores estomacais, espasmos abdominais, náuseas e vômitos. Em relação a seus compostos bioativos, há relatos onde se destaca suas

propriedades anti-inflamatórias, anticancerígenas, antioxidantes, anti-hipercolesterolêmicas, anti-hiperlipidêmicas, e antitóxicas (GHOLAMPUR *et al.*, 2017; SALIHU *et al.*, 2015). Dessa forma, o gengibre apresenta propriedades benéficas ao fígado, tanto na prevenção de doenças, quanto no seu tratamento e alívio de sintomas.

Neste trabalho, teve-se em mente que o fígado é um órgão essencial ao organismo, mas bastante suscetível a agressões causadas por vários agentes, tais como metais, toxinas, triglicerídeos e, principalmente, pelo uso de certas drogas. Esclarecer como o gengibre e seus compostos atuam nos hepatócitos, tanto na produção de enzimas antioxidantes, quanto na indução de genes hepatoprotetores, é importante para a criação ou melhoramento de estratégias eficazes que visem preservar a integridade desse órgão vital.

Dessa forma, visando compreender com mais detalhes os mecanismos hepatoprotetores proporcionados pelo gengibre, foi feita a presente revisão literária, na qual se buscou artigos mais recentes a respeito do tema.

## 2 Metodologia

Realizou-se uma revisão literária em busca de artigos, por meio da plataforma Capes, nas bases de dados SciELO, MEDLINE/PubMed e LILACS. Os idiomas priorizados foram inglês e espanhol e utilizou-se os termos *hepatoprotective*; *liver*, combinadas com *Zingiber officinale* ou *ginger*. Obteve-se 243 resultados na pesquisa. Assim, a fim de diminuir o número de artigos a serem analisados, a sua data de publicação foi delimitada em seis anos, ou seja, na faixa de 2012-2018.

A partir dos títulos e resumos encontrados, excluíram-se aqueles que não comprovavam ou não sugeriam mecanismos de hepatoproteção. Dessa maneira, foram escolhidos 16 artigos para serem analisados na íntegra. Todos esses apresentaram comprovações do potencial hepatoprotetor do gengibre (*Zingiber officinale*), a maior parte abordando a sua atividade anti-inflamatória e antioxidante perante injúrias acometidas ao fígado. Por essa razão, foram então selecionados para a composição do presente artigo.

## 3 Resultados e discussão

O fígado é um órgão vital para o organismo, por isso doenças e substâncias que causam inflamação hepática estão associadas a uma significativa morbidade e mortalidade. Há

uma longa tradição em tratar problemas hepáticos com drogas botânicas, atuando como agentes terapêuticos, e algumas ervas têm mostrado efeito promissores, tanto em culturas celulares e estudo em animais, quanto em avaliações clínicas (CHEONG *et al.*, 2015).

Plantas medicinais com potencial antioxidante possuem eficácia contra várias doenças humanas. O *Zingiber officinale*, comumente conhecido como gengibre, pertence à família Zingiberaceae, tendo propriedades anti-inflamatórias, anti-hipercolesterolêmicas, anti-hiperlipidêmicas, antieméticas e antitóxicas, podendo assim atuar como protetor do fígado diante de várias ameaças à sua função e integridade (GHOLAMPUR *et al.*, 2017).

Uma das ameaças que prejudicam o fígado por aumentarem o estresse oxidativo é o acúmulo ou exposição a certos metais, tais como o chumbo, um dos metais pesados poluidores mais abundante no ambiente. A exposição crônica ao elemento resulta, principalmente no fígado, em várias mudanças metabólicas e histológicas, danos na membrana, expressão de genes alterados e apoptose. O chumbo induz a geração de espécies reativas do oxigênio (EROs), aumentando os níveis de peroxidação lipídica e de substâncias reativas ao ácido barbitúrico (TBARs) e inibindo a atividade de biomoléculas antioxidantes (MOHAMED *et al.*, 2015).

Em relação ao chumbo, o uso de extrato de gengibre parece proteger o fígado ao aumentar os níveis de glutatona hepática, glutatona S-transferases (GST), glutatona peroxidase (GPx) e de catalase (CAT), gerando ainda *up-regulation* na expressão de mRNA de genes antioxidantes, embora não reduza as concentrações do metal (MOHAMED *et al.*, 2015).

Consequências advindas do acúmulo de ferro, cádmio e mercúrio também foram aliviadas com o uso do *Z. officinale*. Em relação ao ferro (Fe), Gholampur *et al.* (2017) verificaram que o extrato de gengibre tem seu efeito hepatoprotetor não só devido à propriedade de limpeza de radicais livres, mas também por apresentar um efeito quelato com o elemento, eliminando o seu excesso.

Já Baiomy e Mansour (2015), buscando respostas histopatológicas e genéticas para a toxicidade causada pelo cádmio (Cd), perceberam que, ao administrar gengibre nas refeições de coelhos, havia diminuição na expressão de mRNA de genes apoptóticos (Caspase3), de proliferação (MK167), de proto-oncogenes (C-fos) e antioxidantes (GST), contrabalanceando os efeitos tóxicos do metal. Além disso, o uso do extrato de gengibre previne a degradação oxidativa da membrana proveniente do ataque de radicais livres

mediados pelo mercúrio (Hg), atuando contra as suas conseqüentes disfunções hepáticas e renais (JOSHI *et al.*, 2017).

Bardi *et al.* (2013) relatam a proteção dos extratos contra cirrose e lesões hepáticas. A cirrose hepática trata-se de um processo irreversível caracterizado pela deposição de excesso de matriz extracelular (ECM) acompanhada da formação de cicatrizes e destruição da arquitetura do fígado, podendo assim bloquear o fluxo sanguíneo.

Em laboratório, pode-se usar o produto químico tioacetanamida (TAA) na indução de necrose hepática, pois a substância gera estresse oxidativo durante seu metabolismo pelo microsomo CYP2E1. Principalmente por prevenir a formação de radicais livres, o extrato de gengibre diminui a fibrose e reduz a expressão de PCNA – uma proteína nuclear sintetizada na fase G<sub>1</sub>/S do ciclo celular relacionada com a proliferação de células na cirrose (BARDI *et al.*, 2013).

Estudos, como o de Poorrostami, Farokhi e Heidari (2014), comprovam também a capacidade do gengibre em proteger o fígado contra a toxicidade proveniente do uso de drogas. Nessa referida pesquisa, utilizando ratas Wistar tratadas com lamotrigina, os autores sugeriram melhora nas funções hepáticas dos animais ao ingerirem extrato hidroalcoólico de gengibre.

A lamotrigina é uma droga muito utilizada no tratamento de epilepsia e de distúrbios bipolares, fazendo parte da classe das feniltiazinas. Seu mecanismo de ação consiste no bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, o qual estabiliza a membrana pré-sináptica e inibe a liberação do neurotransmissor excitatório. Pacientes que recebem tratamento crônico com tal medicamento estão em alto risco de desenvolverem sintomas relacionados à hepatotoxicidade (POORROSTAMI; FAROKHI; HEIDARI, 2014).

Certos fármacos antiepiléticos usados por um grande período de tempo aumentam o estresse oxidativo ao ocasionarem um desequilíbrio na geração de radicais livres e moléculas antioxidantes. Sua consequência mais importante é a peroxidação lipídica, gerando malondialdeído e causando rompimento da membrana celular. O extrato hidroalcoólico de *Zingiber officinale* atua inibindo as prostaglandinas e a síntese de leucotrienos, protegendo o tecido contra peroxidação lipídica e diminuindo os níveis de colesterol e triglicerídeos. Além disso, assim como a silimarina, diminui a concentração sérica das enzimas transaminases ALT, AST e ALP, e de malondialdeído, indicando a

estabilização da membrana (ABDEL-AZZEM *et al.*, 2013; GOMÉZ-RODRÍGUEZ; SUÁREZ; IZQUIERDO-SÁNCHEZ, 2013; POORROSTAMI; FAROKHI; HEIDARI, 2014).

Outro fármaco bastante popular e de fácil acesso é o acetaminofeno (paracetamol), cuja superdosagem produz dano hepático. Ele faz parte do grupo dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), amplamente utilizado como antipirético e no combate à dor, inibindo as enzimas ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e, conseqüentemente, a síntese de prostaglandinas. O potencial antioxidante do extrato hidroalcoólico limita o dano hepático ocasionado pelo acetaminofeno e diminui os níveis enzimáticos de ALT e AST, sugerindo proteção contra a hepatotoxicidade (GOMÉZ-RODRÍGUEZ; SUÁREZ; IZQUIERDO-SÁNCHEZ, 2013).

Em estudo também com o acetaminofeno, Abdel-Azeem *et al.* (2013) comparou o mecanismo do *Z. officinale* responsável pelo alívio do estresse oxidativo com o mecanismo antioxidante da vitamina E, no qual há prevenção da produção, neutralização e limpeza de radicais livres, supressão do acúmulo de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, melhora da atividade de superóxido dismutase, glutathione peroxidase e aumento no nível de glutathione reduzida.

Assim como protege o fígado diante de metais e medicamentos hepatotóxicos, o *Zingiber officinale* exibe essa mesma proteção sobre o acúmulo de gordura hepática, uma doença crônica que deixa o órgão vulnerável a inflamações, podendo resultar em hepatite, fibrose e cirrose hepática, câncer de fígado e conseqüências ao sistema cardiovascular. Esse acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos pode ser ocasionado pelo consumo excessivo de álcool ou de alimentos ricos em frutose (GAO *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2013; NWOZO; OSUNMADEWA; OYINLOYE, 2014).

No caso da doença hepática gordurosa alcoólica, metabólitos como os D-glucurono-6,3-lactona, glicerol-3-fosfato, ácidos pirúvico, litocólico e 2-pirocatecúico, e a prostaglandina E1 se elevam, mas seus níveis são restaurados com a administração de óleo essencial de gengibre, diminuindo o processo inflamatório. Além disso, o óleo reduz a atividade de triglicerídeos, do colesterol total, e do malondialdeído hepático, possuindo efeitos protetores melhores do que os do óleo de cúrcuma - *Curcuma longa* (LIU *et al.*, 2013; NWOZO; OSUNMADEWA; OYINLOYE, 2014).

O excesso de frutose na alimentação desencadeia o acúmulo de gordura no fígado ao ativar as proteínas de ligação do elemento de resposta sensível a carboidratos (ChREBP), o qual age em sinergismo com a proteína de ligação ao elemento de resposta

a esteróis (SREBP1c) para aumentar a expressão de genes lipogênicos. Embora não altere a expressão da SREBP1c, o gengibre anula a superexpressão da ChREBP, impedindo desse modo a hipertrigliceridemia e a deposição de gordura hepática (GAO *et al.*, 2012).

O referido efeito hepatoprotetor do *Zingiber officinale* decorre da presença de seus princípios ativos, tais como os gingeroles, shogaoles e gingeronas. O 6-gingerol, por exemplo, restaura o peso normal do fígado e é responsável pela limpeza de radicais livres em ratos expostos ao carbendazim, um fungicida utilizado na veterinária e na agricultura que prejudica as funções renais e hepáticas (SALIHU *et al.*, 2015).

Pesquisas de Salihu *et al.* (2015) mostram que ratos afetados pelo carbendazim tiveram diminuição das atividades da superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutaciona peroxidase (GPX), e glutaciona reduzida (GSH), no entanto, a coadministração com o 6-gingerol melhorou a atividade dessas enzimas antioxidantes e do nível de GSH, como também dos níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> elevados pelo fungicida, restaurando-os à sua normalidade (SALIHU *et al.*, 2015). Em relação a esse princípio ativo, Joshi *et al.* (2017) sugere sua combinação com o mercúrio inorgânico a fim de melhorar a segurança de vacinas pediátricas.

Os ácidos fenólicos, como o 6-gingerol e o 6-shogaol, também demonstram atividade hepatoprotetora contra o estresse oxidativo induzido pela aflatoxina B<sub>1</sub>, uma micotoxina contaminante de alimentos que, junto com o vírus da hepatite B, é uma das causas da formação de carcinoma hepatocelular na população. Além de inibirem os danos ao DNA causados pelas (EROs), os compostos fenólicos regulam positivamente o fator de transcrição Nfr2, o qual controla a expressão de enzimas antioxidantes importantes para a prevenção da toxicidade gerada pela micotoxina (VIPIN *et al.*, 2017).

Já as gingeronas, existentes em quantidade considerável no gengibre (9.25%), exibem efeito antioxidante, anti-inflamatório e hepatoprotetor nas lesões causadas pelo tetracloreto de carbono e pela dimetilnitrosamina. Tais propriedades se devem ao enfraquecimento de mediadores inflamatórios (fator de necrose tumoral  $\alpha$ , interleucina-1 $\beta$ , ciclooxigenase-2) e à supressão da ativação do fator nuclear  $\kappa$ -B p65, além da diminuição do acúmulo de colágeno que estão elevados durante as lesões. É importante ressaltar que a concentração de gingeronas é maior quando o gengibre está seco ou torrado (CHEONG *et al.*, 2015).

Ainda sobre as gingeronas, Kim *et. al.* (2017) relata seu potencial em suprimir a metástase do carcinoma hepatocelular e a falha hepática induzida por polissacarídeos. O carcinoma hepatocelular é uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade na Ásia e na África, sendo associada a infecções virais, consumo excessivo de álcool, oncogenes transgênicos e outros indutores de cirrose hepática.

A metástase desse carcinoma pode ser ocasionada devido à reativação da transição epitelial-mesenquimal, um processo no qual as células epiteliais perdem seus fenótipos epiteliais e adquirem características mesenquimais e que pode ser induzido pelo fator de crescimento- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). O uso sinérgico da gingerona com uma molécula derivada da mesma, inibiu essa transição ao suprimir a expressão de E-caderinas e aumentar a de N-caderinas em células de carcinoma hepatocelular ativadas pelo TGF- $\beta$ 1, impedindo a migração e invasão das mesmas (KIM *et al.*, 2017).

Em relação à falha hepática induzida por polissacarídeos, a gingerona injetada por via intravenosa suprimiu o aumento dos níveis séricos de ALT e AST e normalizou a arquitetura celular e lobular de tecidos hepáticos, sugerindo proteção contra lesões letais do fígado, bem como inibiu o aumento do receptor TLR4 e a sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), relacionados à indução de respostas inflamatórias. Dessa maneira, a gingerona representa uma potencial intervenção farmacológica, sendo necessário 50,4 mg do princípio ativo em um adulto de 70 kg para que o composto possa exibir efeitos hepatoprotetores quando administrado intravenosamente (LEE *et al.*, 2018).

#### 4 Conclusão

A partir dos resultados encontrados na presente revisão literária, os mecanismos de ação expressos pelo gengibre – *Zingiber officinale* – em relação à sua atividade hepatoprotetora foram esclarecidos. Tal propriedade se deve principalmente à limpeza de radicais livres e melhora na atividade de enzimas antioxidantes.

Além disso, o gengibre participa da regulação da expressão de genes e de proteínas cancerígenas, tendo também papel importante no controle da inflamação e no acúmulo de substâncias tóxicas ao fígado, como drogas, metais e excesso de gordura.

Tudo isso se deve à presença de princípios ativos em sua composição, como os gingeróis, shagaoles e gingeronas. Dessa maneira, o gengibre se revela como um produto em potencial, tanto no tratamento e prevenção de doenças que acometem o

fígado, quanto para a síntese de fármacos ou isolamento de compostos de atividade biológica.

## 5 Referências

ABDEL-AZEEM, Amal S et al. Hepatoprotective, antioxidant, and ameliorative effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and vitamin E in acetaminophen treated rats. **Journal Of Dietary Supplements**, Cairo, v. 10, n. 3, p.195-209, ago. 2013. Informa UK Limited. Disponível em: <<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.870.876&rep=rep1&type=pdf>>. Acesso em: 09 fev. 2018.

BAIOMY, Ahmed A.; MANSOUR, Ahmed A. Genetic and Histopathological Responses to Cadmium Toxicity in Rabbit's Kidney and Liver: Protection by Ginger (*Zingiber officinale*). **Biological Trace Element Research**, [s.l.], v. 170, n. 2, p.320-329, 3 set. 2015. Springer Nature. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-015-0491-4>>. Acesso em: 26 dez. 2017.

BARDI, Daleya Abdulaziz et al. In Vivo Evaluation of Ethanolic Extract of *Zingiber officinale* Rhizomes for Its Protective Effect against Liver Cirrhosis. **Biomed Research International**, Kuala Lumpur, v. 2013, p.1-10, 2013. Hindawi Limited. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/918460/abs/>>. Acesso em: 26 dez. 2017.

CHEONG, Kyoung Ook et al. Hepatoprotective effects of zingerone on carbon tetrachloride- and dimethylnitrosamine-induced liver injuries in rats. **Archives Of Pharmacal Research**, [s.l.], v. 39, n. 2, p.279-291, 14 dez. 2015. Springer Nature. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12272-015-0696-2>>. Acesso em: 09 fev. 2018.

GAO, Huanqing et al. Treatment with Ginger Ameliorates Fructose-Induced Fatty Liver and Hypertriglyceridemia in Rats: Modulation of the Hepatic Carbohydrate Response Element-Binding Protein-Mediated Pathway. **Evidence-based Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 2012, p.1-12, 2012. Hindawi Limited. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/570948/>>. Acesso em: 04 jan. 2018.

GHOLAMPOUR, Firouzeh et al. The protective effect of hydroalcoholic extract of Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) against iron-induced functional and histological damages in rat liver and kidney. **Avicenna Journal of Phytomedicine**, Shiraz, v. 7, n. 6, p. 542-553, nov./dez. 2017. Disponível

em: <[http://ajp.mums.ac.ir/article\\_9113\\_aa5b6d082c2ea61eda154515969892d7.pdf](http://ajp.mums.ac.ir/article_9113_aa5b6d082c2ea61eda154515969892d7.pdf)>. Acesso em: 26 nov. 2017.

GÓMEZ-RODRÍGUEZ, Banely Trinidad; CORTÉS SUÁREZ, Saúl; IZQUIERDO-SÁNCHEZ, Teresa. Efecto del extracto hidroalcohólico de Zingiber officinale Roscoe (jengibre) en modelo de hepatotoxicidad en ratas. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 18, n. 3, p.431-444, 2013. Disponível em: <<http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v18n3/pla10313.pdf>> Acesso em: 27 dez. 2017.

JOSHI, Deepmala et al. Zingiber officinale and 6-gingerol alleviate liver and kidney dysfunctions and oxidative stress induced by mercuric chloride in male rats: A protective approach. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 91, p.645-655, jul. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217314014>>. Acesso em: 02 fev. 2018.

KIM, Young-joo et al. Combined treatment with zingerone and its novel derivative synergistically inhibits TGF- $\beta$ 1 induced epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.1081-1088, fev. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X16313117?via=ihub>>. Acesso em: 29 dez. 2017.

LEE, Wonhwa et al. Protective effects of zingerone on lipopolysaccharide-induced hepatic failure through the modulation of inflammatory pathways. **Chemico-biological Interactions**, [s.l.], v. 281, p.106-110, fev. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000927971731147X?via=ihub>>. Acesso em: 09 fev. 2018.

LIU, Chun-ting et al. Metabolomics of Ginger Essential Oil against Alcoholic Fatty Liver in Mice. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, Taipei, v. 61, n. 46, p.11231-11240, 12 nov. 2013. American Chemical Society (ACS). Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf403523g>>. Acesso em: 05 jan. 2018.

MOHAMED, Omnia Ismail et al. Ginger extract modulates Pb-induced hepatic oxidative stress and expression of antioxidant gene transcripts in rat liver. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], p.1-9, 16 jun. 2015. Informa UK Limited. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2015.1057651>>. Acesso em: 27 dez. 2017.

NWOZO, Sarah Onyenibe; OSUNMADEWA, Damilola Adeola; OYINLOYE, Babatunji Emmanuel. Anti-fatty liver effects of oils from *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* on ethanol-induced fatty liver in rats. **Journal Of Integrative Medicine**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.59-65, jan. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095496414600066>>. Acesso em: 02 fev. 2018.

POORROSTAMI, Ameneh; FAROKHI, Farah Farokhi; HEIDARI, Reza. Effect of hydroalcoholic extract of ginger on the liver of epileptic female rats treated with lamotrigine. **Avicenna Journal Of Phytomedicine**, Urmia, v. 4, n. 4, p.276-286, jul. 2014. Mashhad University of Medical Sciences. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110781/>>. Acesso em: 05 jan. 2018.

SALIHU, Mariama et al. 6-gingerol-rich fraction from *Zingiber officinale* prevents hematotoxicity and oxidative damage in kidney and liver of rats exposed to carbendazim. **Journal Of Dietary Supplements**, Ibadan, v. 13, n. 4, p.433-448, 16 dez. 2015. Informa UK Limited. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/19390211.2015.1107802?scroll=top&needAccess=true>>. Acesso em: 29 dez. 2017.

VIPIN, A. V. et al. Protective effects of phenolics rich extract of ginger against Aflatoxin B 1 - induced oxidative stress and hepatotoxicity. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Karnataka, v. 91, p.415-424, jul. 2017. Elsevier BV. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217307941?via=ihub>>. Acesso em: 27 dez. 2017.