

# EFEITO ANTIEMÉTICO DO GENGIBRE (*ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE*) EM PACIENTES EM QUIMIOTERAPIA

*ANTIEMETIC EFFECT OF GINGER (ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE) IN CHEMOTHERAPY PATIENTES*

**Bianca Móbbille Awoyama<sup>1\*</sup>, Luiz Carlos Carnevali<sup>2</sup>, Gabriela Chamusca<sup>2</sup>, Daniela Caetano Gonçalves<sup>2</sup>, Ana Paula Fioreti Parreira Lima<sup>3</sup>, Claudemir de Carvalho<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Discente do Programa de Pós-graduação Lato-sensu em Prescrição de Fitoterápicos e Suplementação Nutricional Clínica e Esportiva, Universidade Estácio de Sá, São José dos Campos-SP

<sup>2</sup>Coordenador(a) do Curso de Pós-graduação Lato-sensu em Prescrição de Fitoterápicos e Suplementação Nutricional Clínica e Esportiva, Universidade Estácio de Sá, São José dos Campos-SP

<sup>3</sup>Docente do Programa de Pós-graduação Lato-sensu em Prescrição de Fitoterápicos e Suplementação Nutricional Clínica e Esportiva, Universidade Estácio de Sá, São José dos Campos-SP

<sup>4</sup>Pró-Reitor de Pesquisa, Pós-graduação e Extensão, UniFUNVIC-Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba-SP

\*Correspondência: prof.claudemircarvalho.pinda@unifunvic.edu.br

RECEBIMENTO: 06/10/19 - ACEITE: 29/11/19

## Resumo

A náusea e o vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ) são considerados os piores efeitos colaterais do tratamento do câncer. Assim, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre o efeito antiemético do gengibre em pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Bireme e Scielo, utilizando os unitermos: gengibre, náusea, vômito, quimioterapia, antieméticos e seus equivalentes em língua inglesa: *ginger, nausea, vomiting* e *chemotherapy*. Os critérios de inclusão foram artigos publicados na íntegra sobre o uso do gengibre para o tratamento de náusea e vômitos em pacientes sob quimioterapia, em inglês e português, no período 2008 a 2019. Foram excluídos artigos em outras línguas e *abstracts*. Estudos mostraram que a dose de 500 mg a 1g de gengibre em pó, duas vezes ao dia, teve efeito significativo principalmente na fase aguda do tratamento, sendo indicado como tratamento coadjuvante no uso de antieméticos padrões para pacientes adultos com diagnóstico de câncer e sob quimioterapia. Entretanto, novos estudos devem ser realizados a fim de comprovar a eficácia do uso terapêutico fidedigno dessa raiz no tratamento de NVIQ.

Palavras-chave: Palavras-chaves: Gengibre. Náusea. Vômito. Quimioterapia. Antieméticos.

## Abstract

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are considered the worst side effects of cancer treatment. Thus, the aim of this study was to review the literature on the antiemetic effect of ginger in cancer patients undergoing chemotherapy. We searched the PubMed, Bireme and Scielo databases using the following keywords: ginger, nausea, vomiting, chemotherapy and their Portuguese language equivalents. Inclusion criteria were specific articles published in full concerning the use of ginger to treat nausea and vomiting for patients under chemotherapy, in English and Portuguese, from 2008 to 2019. Articles in other languages and abstracts were excluded. Studies have shown that the dose of 500 mg to 1 g of ginger powder twice daily had a significant effect mainly in the acute phase of treatment and is indicated as an adjunctive treatment to the use of standard antiemetics for cancer-diagnosed adult patients under chemotherapy. However, further studies should be performed to prove the efficacy of reliable therapeutic use of this rhizome in the treatment of CINV.

Keywords: Ginger. Nausea. Vomiting. Chemotherapy. Antiemetics.

## Introdução

Sabe-se que o câncer ainda é a segunda maior causa de morte no mundo, apesar dos avanços no tratamento. Como estratégias terapêuticas estão as cirurgias, tratamentos sistêmicos, como hormonioterapia, radioterapia e quimioterapia.<sup>1</sup>

A náusea e o vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ), são considerados os piores efeitos colaterais do tratamento do câncer, mesmo com os avanços nos agentes quimioterápicos e antieméticos.<sup>2</sup> Os mais utilizados e com efeito significativo de melhora são antieméticos que agem como antagonistas de receptores de 5-hidroxitriptamina-3 (5-HT<sub>3</sub>), da neurocinina-1 (NK-1) e dexametasona.<sup>3</sup> Embora considerados efetivos na fase aguda, não têm eficácia para prevenir a náusea e vômito induzidos pela quimioterapia antecipada e tardia.<sup>4</sup>

A NVIQ pode ser classificada em três categorias: a) náusea e vômito de início agudo: ocorrem nas 24 horas seguintes à administração inicial da quimioterapia, principalmente pela liberação de serotonina (5-HT); b) náusea e vômito de início tardio: após 24 horas até cinco dias após a quimioterapia, por vários mecanismos: principalmente mediados pela substância P, por rompimento da barreira hematoencefálica, por rompimento da motilidade gastrointestinal, por hormônios das adrenais<sup>5</sup>; c) náusea e vômito antecipatório: a ocorrência é após um ciclo de quimioterapia, acionado por um elemento clássico como paladar, odor, visão, pensamentos ou ansiedade secundários a uma história de fraca resposta a agentes antieméticos.<sup>5,6</sup>

Uma vez, que os sintomas de NVIQ não são controlados adequadamente, os pacientes podem ser afetados com quadro de desnutrição e desequilíbrio eletrolítico com conseqüente comprometimento do sistema imunológico e da qualidade de vida.<sup>7</sup> Náuseas e vômitos prolongados, podem também acarretar danos na mucosa, ruptura do trato gastrointestinal e pneumonia por aspiração.<sup>8</sup> A NVIQ também pode causar interrupção do tratamento, seguido de redução do índice de cura.<sup>2</sup>

Os pacientes consideram a náusea e o vômito como um dos efeitos mais angustiantes da quimioterapia contra o câncer<sup>9</sup>; atinge mais de 60% dos pacientes investigados.<sup>10</sup> Estes além de sofrerem com os sintomas da doença, encontram outras dificuldades relacionadas à situação financeira, devido à internação hospitalar prolongada, incluindo despesas com médicos, enfermeiros, cuidadores, entre outras. Ao mesmo tempo, pode ocorrer a diminuição ou perda da renda, tornando-os dependente de seus familiares e/ou responsáveis que cuidam deles.<sup>11</sup>

Como principais métodos terapêuticos, incluem-se a terapia medicinal, relaxamento e fitoterapia.<sup>12</sup>

A medicina complementar e alternativa (MCA) vem sendo utilizada para diversos tratamentos.<sup>13</sup> As plantas historicamente vêm sendo usadas para uma grande variedade de propósito, como alimentos, especiarias culinárias, medicamentos etc. O efeito de ervas, produtos à base de plantas e nutracêuticos pode igualar-se ao efeito de drogas alopáticas.<sup>13</sup>

O gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) é muito utilizado como especiaria em alimentos, sendo reconhecido na medicina tradicional devido a suas propriedades curativas.<sup>14</sup> É uma erva cultivada principalmente na Ásia e regiões tropicais, sendo a parte comestível o caule (rizoma). Tem sido utilizado como tempero e como fitoterápico para tratar as doenças gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dispepsia, além de outras doenças como artrite, dores musculares e febre.<sup>15</sup>

Sabe-se que mais de 60 constituintes ativos estão presentes no gengibre, divididos em voláteis e não voláteis. Os voláteis são hidrocarbonetos que conferem o aroma e sabor diferentes do gengibre. Já os compostos não voláteis incluem gingerol, shogaol, paradol e zingerone.<sup>16</sup> O mecanismo do efeito antiemético do gengibre, ainda é desconhecido.<sup>17</sup>

O gingerol é o principal ativo do gengibre, agindo de forma antagonista aos receptores colinérgicos M3 (muscarínico) e 5-HT<sub>3</sub> (5-hidroxitriptamina-3), mostrando acelerar o tempo de esvaziamento gástrico, prevenindo náuseas e vômitos.<sup>18</sup>

Em uma pesquisa realizada no ileo isolado de cobaia, foram utilizados vários compostos de gengibre como, 6-gingerol, 6-shogaol e galanolactona. Tais compostos mostraram ter efeito anti serotonina, o que por sua vez, pode estar relacionado com a ação antiemética do gengibre, que ocorre via receptores de 5-HT<sub>3</sub>, pois os constituintes possuem pesos moleculares capazes de atravessar facilmente a barreira cerebral.<sup>19</sup>

Visto que essa relação do efeito antiemético do gengibre já está comprovada em algumas condições fisiológicas, o objetivo do presente estudo foi revisar na literatura o efeito antiemético do gengibre sobre a náusea e o vômito em pacientes que recebem tratamento de quimioterapia.

## Método

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nos meses de fevereiro a julho de 2019,

cuja pergunta norteadora foi: o gengibre tem efeito sobre a náusea e o vômito dos pacientes oncológicos sob quimioterapia? A busca se deu nas bases de dados on-line Pubmed, Bireme e Scielo, nos idiomas português e inglês. Foram utilizadas as palavras-chave: Gengibre, náusea, vômito, quimioterapia e antieméticos e seus equivalentes em inglês: *ginger*, *nausea*, *vomiting*, *chemotherapy* e *antiemetics*.

Foram selecionados somente artigos publicados em periódicos científicos e que preenchiam os seguintes critérios: ter sido publicado no período de 2008 a 2019 e abordar o uso do

gengibre como antiemético na náusea e no vômito em pacientes oncológicos que recebem tratamento de quimioterapia. Um total de sete artigos foi selecionado atendendo a esses critérios. Esses artigos foram resumidos em um quadro e discutidos de forma crítica.

## Resultados

A literatura específica ainda é escassa e os achados estão apresentados nos quadros 1 e 2.

Quadro 1- Análise resumida dos estudos incluídos na revisão, de acordo com autores, tipo de estudo, amostra, dose e tempo de intervenção.

<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Dose</b>	<b>Tempo de Intervenção</b>
Fahimi et al. <sup>20</sup>	Ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego e controlado por placebo	36 participantes	4 cápsulas, com 250 mg cada de gengibre em pó 2x/dia	3 dias
Panahi, et al. <sup>21</sup>	Ensaio clínico piloto, randomizado e aberto.	100 mulheres	3 cápsulas com 500mg de gengibre em pó 3x/dia	4 dias
Ryan et al. <sup>22</sup>	Duplo-cego, multicêntrico, randomizado e placebo controlado	576 participantes	1 cápsula-250 mg de gengibre em pó 2x/dia	6 dias
Montazeri et al. <sup>11</sup>	Ensaio clínico, cruzado e randomizado.	44 participantes	1 cápsula-250 mg de gengibre em pó 2x/dia	28 dias
Arslan e Ozdemir <sup>9</sup>	Randomizado e controle experimental.	60 mulheres	500 mg de gengibre em pó; 2x/dia	3 dias
Thamlikitkul et al. <sup>23</sup>	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e crossover.	34 mulheres	1 cápsula-500 mg de gengibre em pó 2x/dia	5 dias
Li et al. <sup>24</sup>	Clínico aleatório, duplo-cego, controlado por placebo.	140 participantes	2 cápsulas com 250 mg de gengibre em pó em cada cápsula 2x/dia	5 dias

Quadro 2- Análise resumida dos estudos incluídos na revisão, de acordo com autores, parâmetros avaliados, objetivo, resultados e conclusão

<b>Autores</b>	<b>Parâmetros avaliados</b>	<b>Objetivos do estudo</b>	<b>Resultados/Conclusão</b>
Fahimi et al. <sup>20</sup>	Prevalência, severidade e duração de náusea e vômitos agudos e tardios.	Avaliar o efeito de gengibre na náusea e vômito em pacientes que recebem medicação quimioterápica a base de cisplatina.	1 g/dia de gengibre não mostrou diferença na prevalência, severidade e duração sobre a NVIQ. Os autores sugerem novos estudos com maior número de amostra.
Panahi, et al. <sup>21</sup>	Prevalência, pontuação e gravidade da náusea e vomito.	Avaliar o efeito do gengibre na NVIQ em mulheres com câncer de mama avançado.	1,5 g/dia de gengibre junto a terapia antiemética padrão, reduz a prevalência de náusea de 6 a 24 horas após terapia. Porém, sem efeito significativo na gravidade aguda e tardia de NVIQ.
Ryan et al. <sup>22</sup>	Gravidade da náusea em escala de 7 pontos.	Investigar a eficácia do gengibre na redução da gravidade na náusea no primeiro dia de quimioterapia (fase aguda).	Dose diária de 0,5 g-1,0 g ajuda na redução da gravidade da náusea aguda induzida por quimioterapia em pacientes adultos com câncer.
Montazeri, et al. <sup>11</sup>	Frequência e gravidade da náusea; Períodos de vômito.	Avaliar o efeito do gengibre em pacientes com náusea e vômito induzidos por quimioterapia.	Diminuição na frequência e intensidade de náuseas e vômitos em relação aos indivíduos que receberam placebo.
Arslan e Ozdemir <sup>9</sup>	Gravidade da náusea e o número de episódios de vômito.	Avaliar a eficácia do gengibre em náuseas e vômitos relacionados com quimioterapia.	500 mg de gengibre em pó, reduziu a gravidade das náuseas e episódios de vômito em mulheres com câncer de mama em quimioterapia que recebem medicação a base de Adriamicina.
Thamlikitkul et al. <sup>23</sup>	Gravidade da náusea e incidência de vômito.	Determinar o efeito do gengibre para reduzir NVIQ em paciente com câncer de mama e tratamento com o complexo Adriamicina - Ciclofosfamida	1 g/dia de gengibre durante 5 dias é eficaz, porém sem maior eficácia para as pacientes tratados com: Adriamicina, Ciclofosfamida, Ondansetron e Dexametasona.
Li et al. <sup>24</sup>	Incidência, duração, frequência de náusea e vômito agudos e tardios.	Examinar o efeito do gengibre associado à terapia antiemética, em pacientes com câncer de pulmão a base de cisplatina.	Como medicamento associado na terapia antiemética, o gengibre não foi eficaz sobre NVIQ em pacientes com câncer de pulmão recebendo medicação a base de cisplatina.

## Discussão

A utilização do gengibre no tratamento da náusea e do vômito em pacientes oncológicos sob tratamento com quimioterápicos vem sendo discutida pela literatura científica.

A literatura tem mostrado um aumento do número de pacientes oncológicos que fazem uso de medicina complementar e alternativa (MCA), embora existam variações culturais.<sup>26,27</sup>

Vários estudos têm investigado o uso de MCA em pacientes oncológicos de maneira geral, frequentemente em estágio avançado,<sup>26</sup> enquanto pouquíssimos estudos têm sido direcionados para pacientes realizando tratamento coadjuvante para o câncer de mama em estágio inicial.<sup>27</sup>

Estudo realizado por Rayan et al.<sup>22</sup> com 576 pacientes mostrou que 0,5 a 1 g/dia de gengibre tem efeito significativo na diminuição da náusea na fase aguda da quimioterapia, ou seja, no primeiro dia de quimioterapia, em pacientes com câncer que recebem antieméticos padrão. No entanto, estudo realizado com trinta e seis participantes adultos, que recebiam regimes a base de cisplatina e outros agentes quimioterápicos, mostrou que a administração de 1g/dia de gengibre durante 3 dias não teve efeito significativo.<sup>20</sup> Sugere-se novos estudos com maior número de amostras e aumento da dose administrada.

Em estudo realizado com 100 mulheres portadoras de câncer de mama iniciando a quimioterapia padrão com docetaxel tri-hidratado, doxorubicina e ciclofosfamida, verificou-se que a inclusão de 1,5 g ao dia de gengibre junto a terapia antiemética padrão teve uma diminuição na prevalência de náusea entre seis a 24 horas pós-terapia,<sup>21</sup> corroborando resultados obtidos por outros pesquisadores.<sup>11</sup> Porém, não houve efeito significativo para a prevalência de náusea nas primeiras seis horas e na gravidade aguda e tardia de NVIQ.

Em um estudo realizado com 22 pacientes que receberam antieméticos grainestone e dexametasona mais 4 cápsulas de gengibre na forma comestível (duas cápsulas 30 minutos antes da quimioterapia e as outras duas seis horas depois da quimioterapia), a frequência da náusea foi medida cinco vezes durante 24 horas e a gravidade da náusea e episódios de vômitos, foram observados durante 24 horas, mostrou que esses indivíduos que receberam gengibre, tiveram diminuição significativa na frequência e gravidade de náuseas e vômitos, comparados a outros 22 que receberam placebo.<sup>11</sup> Esse efeito de redução de náusea e vômito para os tratados de forma complementar com gengibre foi observado também em pacientes com câncer de mama que receberam 500 mg de gengibre

duas vezes ao dia durante três dias, sendo administrada a primeira dose 30 minutos antes da quimioterapia.<sup>9</sup>

Contrariamente, Thamlikitkul et al.<sup>23</sup> observaram que 1g/dia de gengibre durante cinco dias não apresentou diferença significativa para 18 mulheres com câncer, que além de receberem tratamento padrão com adriamicina e ciclofosfamida, também receberam ondansetron e dexametasona.

Em um estudo com 146 pacientes com câncer de pulmão, divididos em grupo tratado duas vezes ao dia com cápsulas contendo 500 mg de pó de gengibre seco (início 30 minutos antes da quimioterapia) e cápsulas de placebo contendo 250 mg de amido de milho, constatou-se que o pó de gengibre como medicamento associado a terapia antiemética não teve eficácia na melhora da incidência e gravidade de NVIQ.<sup>24</sup>

Crianças e adultos jovens diagnosticados com câncer e submetidos a medicamentos antieméticos padrão como ondansetron e dexametasona, consumiram o pó de raiz do gengibre em forma de cápsula de acordo com seu peso (de 20 a 40 kg total de 1000 mg; participantes que pesavam de 40 a 60 kg total de 2000 mg). Como terapia complementar ao tratamento com antiemético padrão, as dosagens oferecidas foram eficazes na diminuição da gravidade aguda e tardia de NVIQ.<sup>28</sup> Em outro estudo com 49 crianças utilizando aromaterapia com óleo essencial de gengibre como tratamento complementar para aliviar a náusea induzida por quimioterapia, não se observou efeito significativo comparado ao placebo.<sup>29</sup>

Marx et al.<sup>30</sup> comentam que os compostos bioativos do gengibre principalmente gingerol e shogol possuem propriedades antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, no entanto, estudo realizado por Zick et al.<sup>31</sup> com 162 pacientes com câncer também recebendo quimioterapia e que ingeriram um a dois gramas de gengibre durante três dias, o gengibre não ofereceu nenhum benefício adicional para reduzir a prevalência ou gravidade de NVIQ tardio e agudo, principalmente quando associado aos antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>.

Além desses relatos controversos, existem poucos estudos sobre o efeito do extrato de gengibre no controle de NVIQ. Também, o fato de esses estudos terem abordado diferentes tipos de câncer dificulta uma afirmação taxativa sobre a eficácia do uso do gengibre.<sup>32,33</sup> Em adição, cada estudo possui protocolo terapêutico especial e cada protocolo também possui ementogenicidade específica em comparação aos demais. Portanto, não se pode aprovar ou recusar facilmente a eficácia da planta de

gingibre com NVIQ nem se pode generalizar os resultados para qualquer tipo de câncer.<sup>10</sup>

Novos estudos devem ser realizados a fim de comprovar a eficácia do uso terapêutico fidedigno dessa raiz no tratamento de NVIQ

## Conclusão

De maneira geral, a combinação de diferentes medicamentos leva a uma diminuição do vômito em pacientes em quimioterapia mas ainda

não se conseguiu controle efetivo da náusea nesses pacientes.

Medicamentos à base de plantas e suplementos naturais são amplamente utilizados na prevenção e controle do vômito e da náusea em pacientes oncológicos.

A evidência clínica para o uso do gengibre no tratamento da NVIQ ainda é ambígua, no entanto, os dados apresentados nessa revisão fornecem uma base sólida para pesquisas contínuas nessa área.

## Referências

1. Pereira MM, Haniadka R, Chacko PP, Palatty PL, Baliga MS. Zingiber officinale Roscoe (ginger) as an adjuvant in cancer treatment: a review. *J BUON*. 2011;16(3):414-24.
2. Ansari M, Porouhan P, Mohammadianpanah M, Omidvari S, Mosalaei A, Ahmadloo N. Efficacy of Ginger in Control of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Breast Cancer Patients Receiving Doxorubicin- Based Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016;17(8):3877-80. DOI: 10.14456/apjcp.2016.186/APJCP.2016.17.8.3877
3. Lee J, Oh H. Ginger as an Antiemetic Modality for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology Nursing Forum*. 2013;40(2):163-70.
4. Marx WM, Teleni L, McCarthy AL, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Ginger (Zingiber officinale) and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic literature review. *Nutrition Reviews*. 2013;71(4):245-254. DOI: 10.1111/nure.12016.
5. Roila F, Donati D, Tamberi S, Margutti G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer*. 2002;10:88-95. DOI 10.1007/s005200100295.
6. Aapro MS, Molassiotis A, Oliver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2005;13(2):117-121. DOI: 10.1007/s00520-004-0745-8.
7. Lua PL, Saliha N, Mazlan N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complementary therapies in medicine*. 2015;23(3):396-404 DOI: 10.1016/j.ctim.2015.03.009.
8. Palatty PL, Haniadka R, Valder B, Arora R, Baliga MS. Ginger in the Prevention of Nausea and Vomiting: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2013;53(7):659-69. DOI: 10.1080/10408398.2011.553751.
9. Arslan M, Ozdemir L. Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2015;19(5):E92YE97. DOI: 10.1188/15.cjon.e92-e97. [https://www.researchgate.net/profile/Muezezyen\\_Arslan2/publication/283667722\\_Oral\\_Intake\\_of\\_Ginger\\_for\\_Chemotherapy-Induced\\_Nausea\\_and\\_Vomiting\\_Among\\_Women\\_With\\_Breast\\_Cancer/links/564b72fd08ae4ae893b7d52f/Oral-Intake-of-Ginger-for-Chemotherapy-Induced-Nausea-and-Vomiting-Among-Women-With-Breast-Cancer.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Muezezyen_Arslan2/publication/283667722_Oral_Intake_of_Ginger_for_Chemotherapy-Induced_Nausea_and_Vomiting_Among_Women_With_Breast_Cancer/links/564b72fd08ae4ae893b7d52f/Oral-Intake-of-Ginger-for-Chemotherapy-Induced-Nausea-and-Vomiting-Among-Women-With-Breast-Cancer.pdf)
10. Sanaati F, Najafi S, Kashaninia Z, Sadeghi M. Effect of Ginger and Chamomile on Nausea and Vomiting Caused by Chemotherapy in Iranian Women with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):4125-9. DOI: 10.14456/apjcp.2016.225/APJCP.2016.17.8.4125.
11. Montazeri AS, Raei M, Ghanbari A, Dadgari A, Montazeri AS, Hamidzadeh A. Effect of herbal therapy to intensity chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(2):101-6. DOI: 10.5812/ircmj.4392.

12. Sheikhi MA, Ebadi A, Talaeizadeh A, Rahmani H. Alternative Methods to Treat Nausea and Vomiting from Cancer Chemotherapy. *Chemotherapy Research and Practice*. 2015;6p. DOI: 10.1155/2015/818759. <http://downloads.hindawi.com/archive/2015/818759.pdf>.
13. Smith PJ, Clavarino A, Long J, Steadman KJ. Why do some cancer patients receiving chemotherapy choose to take complementary and alternative medicines and what are the risks? *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2013;10(1):1-10. DOI: 10.1111/ajco.12115.
14. Barreto AMC, Toscano BAF, Fortes RC. Efeitos do gengibre (*Zingiber officinale*) em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia. *Com. Ciências Saúde*. 2012;22(3):257-70.
15. Lete I, Allué J. The Effectiveness of Ginger in the Prevention of Nausea and Vomiting during Pregnancy and Chemotherapy. *Integrative Medicine Insights*. 2016;11:11-7. DOI: 10.4137/IMI.s36273.
16. Ahmad B, Rehman MU, Amin I, Arif A, Rasool S, Bhat SA, et al. Review on Pharmacological Properties of Zingerone (4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone). *The Scientific World Journal*. 2015;2015:6p. DOI: 10.1155/2015/816364. <http://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2015/816364.pdf>
17. Haniadka R, Rajeev AG, Palatty PL, Arora R, Baliga MS. *Zingiber officinale* (Ginger) as an Anti-Emetic in Cancer Chemotherapy: A Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2012;18(5):440-4. DOI:10.1089/acm.2010.0737.
18. Giacosa A, Marazzoni P, Bombardelli E, Riva A, Porro GB, Rondanelli M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:1291-6.
19. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*. 2008;46(2):409-20. DOI: 10.1016/j.fct.2007.09.085.
20. Fahimi F, Khodadad K, Aminib S, Naghibid F, Salamzadehb J, Haghgooa R, et al. Evaluating the Effect of *Zingiber Officinalis* on Nausea and Vomiting. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2011;10(2):379-384.
21. Panahi Y, Saadat A, Sahebkar A, Hashemian F, Taghikhani M, Abolhasani E Effect of Ginger on Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Pilot, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *Integrative Cancer Therapies*. 2012;11(3):204-11, DOI: 10.1177/1534735411433201.
22. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer*. 2012;20:1479-89. DOI: 10.1007/s00520-011-1236-3.
23. Thamlitkul L, Srimuninnimit V, Akewanlop C, Ithimakin S, Techawathanawanna S, Korphaisarn K. Efficacy of ginger for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving adriamycin-cyclophosphamide regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Supportive Care in Cancer*. 2017;25(2):459-64. DOI: 10.1007/s00520-016-3423-8.
24. Li X, Qin Y, Liu W, Zhou X, Li Y, Wang L. Efficacy of Ginger in Ameliorating Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Patients With Lung Cancer Receiving Cisplatin-Based Regimens: A Randomized Controlled Trial. *Integrative Cancer Therapies*. 2018;17(3):747-54. DOI:10.1177/1534735417753541.
25. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4472-8. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.6382.
26. Liao G-S, Apaya MK, Shyur L-F. Herbal Medicine and Acupuncture for Breast Cancer Palliative Care and Adjuvant Therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:17 p. DOI. 10.1155/2013/437948. <http://downloads.hindawi.com/journals/ecam/2013/437948.pdf>.
27. Saghatchian M, Bihan C, Chenailier C, Mazouni C, Dauchy S, Delalogue S. Exploring frontiers: Use of complementary and alternative medicine among patients with early-stage breast cancer. *The Breast*. 2014;23:279-285. DOI: 10.1016/j.breast.2014.01.009
28. 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. *Pediatric Blood & Cancer*.2010;56(2):234-8. DOI: 10.1002/pbc.22778.
29. Evans A, Malvar J, Garretson C. The Use of Aromatherapy to Reduce Chemotherapy-Induced Nausea in Children With Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2018;35(6):1-7. DOI: 10.1177/1043454218782133.
30. Marx W, Ried K, MsCarthy AL, Vietetta L, Sali A, McKavanagh D. Ginger-Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*. 2017;57(1):141-6. DOI: 10.1080/10408398.2013.865590.
31. Zick MS, Djuric Z, Ruffin MT, Litzinger AJ, Normolle DP, Alrawi S, et al. Pharmacokinetics of 6-Gingerol, 8-Gingerol, 10-Gingerol, and 6-Shogaol

and Conjugate Metabolites in Healthy Human Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(8):1930-8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2934.

32. Manusirivithaya S, Sripramote M, Tangjitgamol S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Thavaramara T, et al. Antiemetic effect of ginger in gynecologic oncology patients receiving cisplatin. *Int J Gynecological Cancer.* 2004;14, 1063-9. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200411000-00002.
33. Zick SM, Ruffin MT, Lee J, Normolle DP, Siden R, Alrawi S, et al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2009;17(5):563Y572. Springer Nature. DOI: 10.1007/s00520-008-0528-8.