

Review Article/Artigo de Revisão

Ginger for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy: evidence-based review

Gengibre no tratamento da náusea e vômito da gravidez: revisão baseada na Evidência

Ana Amorim*, Ana Rita R. Ferreira**, Eunice Carrapiço**

??

Abstract

Background: Nausea is the most common complaint in early pregnancy, and vomiting is an associated symptom in 52% of women. In most cases these symptoms are mild or moderate; however they can severely stress pregnant women and their relatives, causing work absenteeism. In several countries, preparations with ginger plant have been used in clinical practice as an alternative to conventional treatments. The study objective is to assess the available evidence on the effectiveness of ginger for treating nausea and vomiting in pregnancy.

Methodology: A search was carried out during July 2010 on the following Evidence Based Medicine websites: National Institute for Health and Clinical Evidence, Agency for Healthcare Research and Quality, National Guideline Clearinghouse, Evidence Based Medicine Guidelines, American College of Physicians, Guidelines Finder, Royal College of Physicians, Cochrane Database, Best Practice, DARE, TRIP, Evidence Based Medicine Online and Pubmed, to identify articles dated since January 2000 to July 2010 in English, Portuguese and Spanish languages using the following MeSH Database “pregnancy” and “ginger”. Meta-analysis, systematic reviews (SR), guidelines and randomized controlled trials (RCT) of ginger versus other treatments were selected. Evidence was classified using SORT taxonomy.

Results: Two hundred and ten results were identified. Three SR and five guidelines met the inclusion criteria. SR show that ginger is more effective than placebo in reducing symptoms. Compared with other treatments (pyridoxine or dimenhydrinate) differences in effectiveness were not established. According to the selected guidelines, ginger constitutes a therapeutic alternative for nausea and vomiting during pregnancy.

Conclusions: There is high quality evidence showing effectiveness of ginger in reducing nausea and vomiting during pregnancy, and it is recommended as a therapeutic alternative (B). There is a wide variation in ginger formulations and posologies used in studies. Further research is needed to clarify the bioavailability, pharmacokinetics and bioequivalence of the different ginger preparations.

Keywords: Gengibre, gravidez, náusea, vômito, efectividade

INTRODUÇÃO

A náusea é o sintoma mais frequente durante o 1º trimestre da gravidez, ocorrendo em 80-85% das gravidezes e associa-se a vômito em 52% dos casos¹.

* Interna 3º ano MGF

** Interna 3º ano de Medicina Geral e Familiar

Embora a causa da náusea e vômito na gravidez seja desconhecida, alguns autores sugerem que a hormona gonadotrófica coriônica humana possa estar envolvida².

A gravidade da náusea e vômito varia entre as grávidas, podendo evoluir para hiperemese gravídica, que implica habitualmente cuidados hospitalares.

Na maioria das situações estas queixas não implicam efei-

tos adversos no desfecho da gravidez, no entanto são factores importantes de ansiedade para as grávidas e suas famílias, levando a absentismo laboral em cerca de 25% dos casos³.

Têm sido usadas várias terapêuticas farmacológicas, tais como anti-histamínicos H1, piridoxina, fenotiazidas e metoclopramida, mas a evidência que suporta a sua utilização é de baixa qualidade.

Em Portugal, utiliza-se frequentemente na prática clínica uma associação de doxilamina, dicloverina (diciplomina) e piridoxina que mostrou alguma eficácia. Nalguns países esta associação foi retirada do mercado devido à suspeita de teratogenicidade, no entanto, estudos recentes não a confirmam².

De acordo com normas de orientação clínica, as preparações à base da planta do gengibre (*Zingiber officinale*) têm sido utilizadas como uma das principais terapêuticas (ou medidas) alternativas aos fármacos convencionais na náusea e vômito da gravidez. O gengibre também é utilizado como anti-emético noutras situações clínicas tais como o pós-operatório, quimioterapia e enjoo de movimento.

Em Portugal, o gengibre é considerado um rizoma com “características medicinais no seu estado natural”⁴, sendo fiscalizado pela Autoridade Nacional de Segurança Alimentar ao abrigo da legislação aplicável a suplementos alimentares. Assim é objectivo deste estudo rever a evidência sobre a efectividade do gengibre no tratamento da náusea e vômito da gravidez, relativamente a outras terapêuticas.

METODOLOGIA

Pesquisa sistemática durante o mês de Julho de 2010 de Normas de Orientação Clínica (NOC), Meta-análises (MA), Revisões Sistemáticas (RS) e Ensaio Clínicos Aleatorizados (ECA), controlados com ocultação e seguimento superior a 80%, publicados entre 01 de Janeiro de 2000 e 31 de Julho de 2010, em inglês, português e espanhol utilizando os termos *MeSH Database* “pregnancy” e “ginger”.

Os locais acedidos para RS, MA e ECA foram: Cochrane Database, Bandolier, InfoRetriever, Best Practice, DARE, TRIP, ACP, Evidence Based Medicine Online, Pubmed e Clinical Inquiries.

Os locais consultados para pesquisa de NOC foram: National Institute for Health and Clinical Evidence (NICE), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), National Guideline Clearinghouse, Evidence Based Medicine Guidelines, American College of Physicians (ACP), Guidelines Finder, Royal College of Physicians, Fistera, SIGN, New Zealand Guidelines Group, Canadian Task Force on Preventive Care, Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase.

Aos resultados obtidos na pesquisa inicial, através das palavras MeSH, aplicaram-se os seguintes critérios de elegibilidade para a seleção de artigos:

População - mulheres grávidas até às 20 semanas de gestação que apresentem náusea e/ou vômito associados à gravidez;

Intervenção e comparação - intervenção terapêutica com gengibre versus placebo ou outros tratamentos (farmacológicos e não farmacológicos);

Resultados avaliados - alteração da sintomatologia de náusea e/ou do número de episódios de vômito.

Da pesquisa inicial foram excluídos os artigos que não correspondiam ao objectivo, os repetidos, os que não correspondiam aos tipos de estudos, idiomas e ano de publicação definidos e os que não cumpriam os critérios de elegibilidade. Foram ainda excluídos os artigos não acessíveis em texto integral e os estudos originais que foram alvo de análise nas NOC, RS e MA incluídas nesta revisão.

P para classificar o nível de evidência (NE) e a força das recomendações (FR) foi utilizada a taxonomia *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*⁵.

As NOC foram classificadas quanto ao seu tipo de acordo com a classificação proposta pelo Centro de Estudo de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa⁶.

RESULTADOS

Dos 210 resultados encontrados, seleccionaram-se 17 artigos que cumpriram os critérios de elegibilidade. Destes foram excluídos nove ECA por terem sido alvo de análise nas RS e NOC incluídas. (Figura 1)

Nos quadros I e II encontram-se as principais características e resultados das três RS e das cinco NOC consideradas. (Quadros I e II)

A revisão da *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Matthews *et al*, 2010) concluiu que o uso de produtos de gengibre pode ser útil para as mulheres, mas a evidência da sua efectividade foi limitada e não consistente².

A revisão da *Clinical Evidence* (Festin, 2009) mostrou que quando comparado com o placebo, o gengibre pode ser mais efectivo a reduzir a náusea e vômito, não se sabendo se é mais efectivo do que a piridoxina ou os anti-histamínicos⁷.

Borrelli *et al* (2005) concluiu que o tratamento com gengibre pode ser efectivo na náusea e vômito, ressaltando a necessidade de mais estudos observacionais e ensaios clínicos aleatorizados de maior dimensão⁸.

Quadro I. Resultados referentes às revisões sistemáticas seleccionadas		
Matthews et al (2010)⁽²⁾		
Métodos	Resultados	NE*
População Grávidas com <20 semanas, com náusea e vômitos persistentes N=27 estudos (n=4041)	Efectividade do gengibre contra placebo <i>Keating et al (2002)</i> favorece a o gengibre na melhoria náusea ao 9º dia (RR=0,29; IC=0,1-0,82). <i>Vutyavanich et al (2001)</i> sugere melhoria no grupo placebo aos 4 dias de tratamento, sem diferença estatisticamente significativa na análise de intenção para tratar. <i>Ozgili et al (2009)</i> favorece o grupo de gengibre (RR=1,48; IC=1,07-2,04) e reporta uma redução no vômito em 50% no grupo de gengibre contra 9% no grupo placebo.	1
Intervenção Todas as intervenções para a náusea e vômito da gravidez	Efectividade do gengibre contra vitamina B6 <i>Chittumma et al (2007)</i> e <i>Sripromote et al (2003)</i> não encontraram diferenças estatisticamente significativas. <i>Ensiyeh et al (2009)</i> e <i>Smith et al (2004)</i> apresentam resultados agrupados com diferenças não estatisticamente significativas e heterogeneidade moderada. Efectividade do gengibre contra dimenidrato <i>Pongroj paw et al (2007)</i> não foi incluído na análise estatística por ter resultados de difícil interpretação.	
Festin (2009)⁽⁷⁾		
Métodos	Resultados	NE
População Mulheres grávidas com episódios de náusea e vômito, incluindo hiperémese N= 10 (n= 897)	Eficácia do gengibre contra placebo <i>Vutyavanich et al (2001)</i> : Gengibre 250 mg q.i.d, durante 4 dias reduziu significativamente a proporção de mulheres com vômito após 4 dias (NNT=4 IC 2 a 12) e os sintomas de náusea após 7 dias (RR=0,18 IC 0,07 a 0,45). <i>Keating et al (2002)</i> : Xarope de gengibre (15ml, 250mg) durante uma semana; no grupo experimental, maior nº de mulheres sem vômitos aos 6 dias (RR=0,42; IC=0,18-0,98). <i>Willets et al (2003)</i> : Extrato de Gengibre 125 mg q.i.d durante 4 dias reduziu significativamente as pontuações de náusea, mas não o nº de vômitos.	1
Intervenção Medidas farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da náusea e vômito da gravidez	Benefícios do gengibre contra piridoxina (B6) <i>Sripromote at al (2003)</i> : gengibre 500 mg PO t.i.d contra B6 10 mg t.i.d; ambos reduziram a náusea e vômito, mas sem diferenças entre grupos. <i>Smith et al (2004)</i> : Gengibre 1,05g/dia PO vs B6 75 mg/dia durante 3 semanas; não houve diferenças entre grupos na redução da náusea, vômito e ânsia. <i>Chittumma et al (2007)</i> : Gengibre 650 mg PO t.i.d vs B6 25 mg b.i.d, durante 4 dias; o gengibre melhorou as pontuações médias de náusea e vômito aos 4 dias (p<0,05). Benefícios do gengibre contra anti-histamínicos <i>Pongroj paw et al (2007)</i> : gengibre 0,5 g b.i.d contra dimenidrato 50 mg b.i.d; O gengibre é tão efectivo como o dimenidrato no tratamento da náusea e do vômito.	
Borrelli (2005)⁽⁸⁾		
Métodos	Resultados	NE
População Grávidas com <20 semanas, com náusea e vômitos N=7 estudos (n= 862)	<i>Vutyavanich et al (2001)</i> e <i>Keating et al (2002)</i> mostraram benefício do gengibre em relação ao placebo no tratamento da náusea e vômito. <i>Willets et at (2003)</i> mostraram benefício do gengibre na náusea, mas não no vômito, quando comparado com placebo. <i>Sripromote et al (2003)</i> e <i>Smith et al (2004)</i> mostraram não haver diferenças entre os grupos tratados com gengibre ou vitamina B6.	1
Intervenção Tratamento com gengibre da náusea e vômito induzidos pela gravidez		

* Nível de Evidência

Quadro II. Resultados referentes às normas de orientação clínica selecionadas				
Referência	Intervenção	Classificação	Recomendação/resultados	FR†
NICE (2008) ⁽¹⁾	Cuidados pré-natais incluindo a abordagem não farmacológica e farmacológica da náusea e vômito no início da gravidez	NOC baseada na evidência com explicitação formal	As seguintes intervenções parecem ser eficazes a reduzir os sintomas: não farmacológicas (gingibre e acupuntura P6); farmacológicas (anti-histamínicos). Deve ser fornecida à grávida informação sobre todos os tratamentos de auto-ajuda e não farmacológicos.	A C
CKS (2008) ⁽⁹⁾	Tratamento com gengibre da náusea e vômito da gravidez	Norma da melhor prática	O gengibre mostrou efeitos benéficos no tratamento da náusea e vômito da gravidez, não tendo sido verificada teratogenicidade.	-
EBM guidelines (2007) ⁽¹⁰⁾	Tratamento de problemas de saúde na gravidez	Norma da melhor prática	Para a náusea e vômito na gravidez pode utilizar-se: piridoxina, proclorperazina, metoclozina, metoclopramida e gengibre. São preferíveis tratamentos não farmacológicos.	B
ACOG (2004) ⁽¹¹⁾	Tratamento com gengibre da náusea e vômito da gravidez	Norma baseada na evidência	O gengibre mostrou efeitos benéficos no tratamento da náusea e vômito da gravidez, constituindo uma alternativa terapêutica.	B
SOCC (2002) ⁽¹²⁾	Abordagem da náusea e vômito da gravidez e da hiperemese gravídica	Norma baseada na evidência	Terapia com gengibre pode ser benéfica na náusea e vômito da gravidez.	A

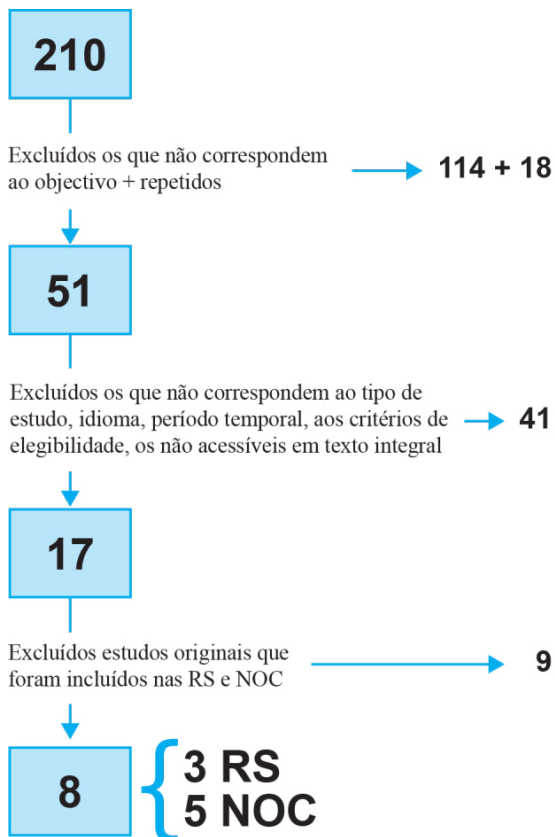


Figura 1 – Fluxograma da pesquisa efectuada

As normas de orientação clínica foram concordantes na indicação de que o gengibre pode ser benéfico como opção terapêutica.

Os estudos incluídos não mostraram efeitos teratogénicos ou efeitos adversos significativos^{2,7-8}.

DISCUSSÃO

As revisões sistemáticas apresentadas classificam-se com elevado nível de evidência.

Em relação à comparação do gengibre com placebo, as RS baseiam-se em quatro ECA (Keating *et al*, 2002; Ozgoli *et al*, 2009; Vutyavanich *et al*, 2001; Willets *et al*, 2003) que foram consistentes a demonstrarem que o gengibre é mais efectivo do que o placebo a reduzir a náusea ($p < 0,05$). Em relação ao número de episódios de vômito, apenas Willets *et al*, 2003 não mostrou diferença significativa, tendo os restantes mostrado superioridade do gengibre ($p < 0,05$)^{2,7-8}.

Vutyavanich *et al*, 2001 foi o ECA de melhor qualidade, cumprindo todos os critérios de qualidade da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Apesar dos autores deste ECA terem demonstrado com uma análise de intenção para tratar, uma redução significativa do vômito e da náusea ao 4º dia ($p < 0,05$), na revisão da *Cochrane*

(2010) os autores concluíram no sentido contrário, a favor do placebo²⁻³.

Relativamente aos resultados do gengibre contra piridoxina (Chittumma *et al*, 2007; Sripramote *et al*, 2003; Ensiyeh *et al*, 2009 e Smith *et al*, 2004) e do gengibre contra dimehidrato (Pongrojpraw *et al*, 2007) não foi possível concluir sobre a diferença de efectividade entre os grupos. Quando comparado com o anti-histamínico foi menos provável haver sonolência^{2, 7-8}.

Foram referidos como efeitos adversos do gengibre a pirose e a irritação gástrica com a ingestão de uma quantidade superior a seis gramas e a alergia mediada por IgE, após inalação de poeira de gengibre⁷.

De acordo com a classificação proposta por entidades nacionais e internacionais, as normas de orientação clínica seleccionadas nesta revisão apresentam qualidade metodológica variável⁶. A NOC da NICE (2008), sendo baseada na evidência com explicitação formal, é aquela que apresenta maior qualidade metodológica, seguida das normas baseadas na evidência e finalmente das normas da melhor prática.

Todas as NOC recomendam a utilização do gengibre como uma das medidas terapêuticas que parece efectiva na melhoria da náusea e vômito da gravidez^{1, 9-12}.

O objectivo principal dos ensaios clínicos referidos nos artigos seleccionados foi a efectividade da intervenção com gengibre na náusea e vômito da gravidez. No entanto, foram avaliados também os efeitos desta intervenção no bem-estar fetal e materno (baixo-peso, aborto espontâneo, parto morto, parto pré-termo, anomalias congénitas, placenta prévia, pré-eclâmpsia, cesariana e hipertensão gravídica) que não mostraram diferenças em relação ao grupo controlo.

Os efeitos adversos reportados foram a cefaleia, a pirose, a arritmia e a sonolência que não reflectiram diferenças entre os grupos^{2, 7-8}.

Apesar do que foi referido, não é possível assumir com segurança a não existência de efeitos teratogénicos e adversos, uma vez que os estudos não têm poder estatístico para suportar essas conclusões.

A *German E Commission* (1994)¹³ desaconselhou a utilização do gengibre na náusea da gravidez, presumivelmente com base em dois estudos realizados *in vitro* que apontaram para um efeito teratogénico de alguns constituintes do gengibre. Revisões da literatura posteriores não encontraram evidência científica para esta contra-indicação.

Os gingeróis, em particular o 6-gingerol, foram sugeridos como prováveis princípios activos do gengibre¹⁴. Também o 6-shogaol está presente no pó de gengibre. Ainda

não são claros os mecanismos que podem explicar os efeitos anti-eméticos do gengibre, tendo sido levantadas as hipóteses de actuação a nível do trânsito gastrointestinal e/ou de interferência no sistema nervoso central¹⁴. Demonstrou-se que o 6-gingerol pode ter diversos efeitos no organismo entre eles como analgésico, antipirético, cardiotónico, inibidor da actividade motora espontânea e da síntese de prostaglandinas, anti-oxidante, supressor da formação de citocinas e promotor da angiogénese¹⁵.

Um estudo de Schwertner *et al* (2006) mostrou que existe uma grande variação na composição em gingeróis e shogaol nas formulações de gengibre à venda no mercado, sendo que apenas 1 das 10 formulações apresentava referência à percentagem de gingeróis¹⁵.

Assim, constituem importantes limitações dos estudos, o facto de não terem sido realizadas análises químicas e cromatográficas para determinar a composição das diferentes formulações e a utilização de diferentes preparações, dosagens e posologias de gengibre.

Estes factos podem ter implicações importantes para determinar a magnitude e direcção do efeito terapêutico na prática clínica.

Como limitação da qualidade das revisões sistemáticas há a referir a variabilidade na metodologia dos estudos incluídos relativamente às características da população, aos resultados medidos e aos instrumentos de avaliação.

Consideramos como limitação desta revisão a exclusão de artigos escritos noutra língua que não o inglês, português ou espanhol e de artigos com data de publicação anterior a Janeiro de 2000, factores que poderão ter impedido a inclusão de artigos com interesse para a presente revisão.

CONCLUSÃO

O gengibre parece efectivo na redução da náusea e vômito na gravidez, sendo recomendada a sua utilização como uma opção terapêutica (B) dado que existe evidência de elevada qualidade mostrando que o gengibre tem efectividade superior ao placebo no tratamento destes sintomas do 1º trimestre da gestação. No entanto, em comparação com outros tratamentos (piridoxina ou dimehidrato) os resultados são inconsistentes.

Será importante no futuro realizar ensaios clínicos que recorram a estudos químicos e cromatográficos das preparações de gengibre de forma a clarificar quais os princípios activos e respectivas dosagens e posologias mais adequadas com o objectivo terapêutico pretendido. Seria igualmente importante a realização de estudos com gran-

des amostras, multicêntricos e com um longo período de seguimento, para avaliar a efectividade do tratamento a longo-prazo, bem como dos possíveis efeitos adversos ou teratogénicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Antenatal Care - NCBI Bookshelf [Internet]. 2008;[citado 2010 Jul 5] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51886/>
2. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle ry, O'Mathúna DP. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy - The Cochrane Library - Matthews - Wiley Online Library [Internet]. 2010;[citado 2010 Jul 5] Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007575.pub2/abstract;jsessionid=83DB3166D14BC869A1E0CA65FE4D0550.d03t02>
3. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001 Abr;97(4):577-582.
4. Direção-Geral das Alfândegas e dos Impostos sobre o Consumo. Pauta aduaneira de serviço. Parte 6. Lista 9. Lisboa: 2010.
5. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *J Am Board Fam Pract* 2004 Jan;17(1):59-67.
6. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE). Manual de Elaboração, Disseminação e Implementação de Normas de Orientação Clínica [Internet]. Lisboa: FML; 2007. [citado 2010 Jun 12] Disponível em: <http://www.apmgf.pt/files/54/documentos/20110705164327508118.pdf>
7. Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy [Internet]. *Clin Evid (Online)* 2009;2009[citado 2010 Jul 5] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726485>
8. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2005 Abr;105(4):849-856.
9. Clinical Knowledge Summaries (CKS). Nausea and vomiting in pregnancy [Internet]. 2008;[citado 2010 Jul 3] Disponível em: <http://www.tripdatabase.com>
10. Evidence Based Medicine (EBM) guidelines. Use of medication during pregnancy [Internet]. 2007;[citado 2010 Jul 5] Disponível em: <http://www.essentialevidenceplus.com>
11. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004 Abr;103(4):803-814.
12. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOCG). The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(10):817-23.
13. Blumenthal M. The Complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines. EUA: 1999.
14. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of Ginger for Nausea and Vomiting: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Br. J. Anaesth.* 2000 Jan;84(3):367-371.
15. Schwertner HA, Rios DC, Pascoe JE. Variation in concentration and labeling of ginger root dietary supplements. *Obstet Gynecol* 2006 Jun;107(6):1337-1343.