

CENTRO UNIVERSITÁRIO FAG

PAMELA MANUELE LIMA DOS PASSOS

**POTENCIAL ANALGÉSICO DO GENGIBRE (*ZINGIBER OFFICINALE*) EM
FUNCIONÁRIOS COM ENXAQUECA DE UM HOSPITAL PARTICULAR DE
CASCAVEL: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO POR PLACEBO**

**CASCAVEL, PR
2020**

CENTRO UNIVERSITÁRIO FAG

PAMELA MANUELE LIMA DOS PASSOS

**POTENCIAL ANALGÉSICO DO GENGIBRE (*ZINGIBER OFFICINALE*) EM
FUNCIONÁRIOS COM ENXAQUECA DE UM HOSPITAL PARTICULAR DE
CASCAVEL: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO POR PLACEBO**

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de curso, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG.

Professor Orientador: Patrícia Stadler Rosa Lucca

**CASCAVEL, PR
2020**

CENTRO UNIVERSITÁRIO FAG

PAMELA MANUELE LIMA DOS PASSOS

**POTENCIAL ANALGÉSICO DO GENGIBRE (*ZINGIBER OFFICINALE*) EM
FUNCIONÁRIOS COM ENXAQUECA DE UM HOSPITAL PARTICULAR DE
CASCAVEL: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO POR PLACEBO**

Trabalho de Conclusão de curso, do curso de Farmácia, do Centro Universitário FAG, exigido como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação da Prof. Patrícia Standler Rosa Lucca, tendo sido _____ com a nota _____, na data de ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Patrícia Standler Rosa Lucca
Centro Universitário FAG
Orientadora

Emerson da Silva Machado
Centro Universitário FAG
Banca examinadora

Jéssica Patrícia Borges da Silva
Centro Universitário FAG
Banca examinadora

Cascavel/PR, 18 de junho de 2021.

DEDICATÓRIA

Este trabalho de pesquisa é inteiramente dedicado aos meus pais, pela capacidade de acreditar em mim e investir em mim. Mãe, seu cuidado e dedicação foi que deram, em alguns momentos, a esperança para seguir. Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinha nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, pelo dom da vida, por ter iluminado o meu caminho para chegar até aqui e ter me dado forças para não desistir, que tudo seja para a glória dEle.

Aos meus pais por todos os incentivos, pelo apoio, pela paciência dispensado para tornar meu sonho realidade. Ao meu irmão pelo apoio e incentivo. Amo vocês.

Agradeço a minha orientadora Professora Patrícia Standler Rosa Lucca pela confiança, tempo dedicado, por todos os ensinamentos, que contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional. Este trabalho é fruto de muita dedicação, empenho e tornou-se possível devido a sua ajuda e ao seu olhar crítico que me permitiu o aperfeiçoamento do meu trabalho.

Ao meu namorado que sempre esteve ao meu lado, obrigado por seu apoio, pelo incentivo, pelo seu carinho, pela paciência e compreensão.

A todos os professores do curso de Farmácia que contribuíram com seus conhecimentos nesta trajetória, que sempre estiveram presentes seja cobrando, incentivando, motivando e também, por se dedicarem e tornarem o curso de Farmácia cada dia melhor.

As minhas amigas que conquistei durante os cinco anos de faculdade, que estiveram comigo nos momentos de dificuldade e nas horas de alegria. Jamais as esquecerei, vou levá-las em meu coração.

A minha sincera gratidão as pessoas que me apoiaram e auxiliaram nessa pesquisa, principalmente a toda equipe do Hospital Gênesis de Cascavel.

Obrigada.

SUMÁRIO

1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
	REFERÊNCIAS.....	14
2	ARTIGO DA REVISTA.....	18
3	ANEXO I – NORMAS DA REVISTA.....	38

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 HISTÓRICO DA ENXAQUECA

A cefaleia é uma doença conhecida desde os primórdios da história, alguns relatos são descritos desde 3000 anos a.C. Alguns achados arqueológicos de civilizações neolíticas, já sugeriam que alguns povoados tinham intensas dores de cabeça, que eram interpretadas como maus espíritos dentro do crânio. O tratamento consistia em fazer perfurações no crânio, para que saíssem os espíritos que causavam as dores (LENZONI, 2009).

As primeiras descrições clássicas de enxaqueca foram feitas por volta do século dois d.C. por Aretaeus da Capadócia que se referem a uma forma de dor unilateral do crânio e que ocorriam com intervalos mais ou menos regulares; essa forma de dor foi descrita em livro texto sobre a prática da medicina (LENZONI, 2009).

Em 400 a. C., Hipócrates descreveu a geração de fontes luminosas precedendo a cefaleia. Ele descreveu uma luz brilhante, geralmente no olho direito, seguida de uma dor forte que começava nas têmporas e ocasionalmente atingia toda a cabeça e pescoço. Ele também mencionou a possibilidade de esta dor ter sido iniciada por exercícios e relações sexuais e acreditou que eram decorrentes da ascensão de “vapores” do estômago para a cabeça, uma vez que eram aliviadas por vômitos. Por volta de 215 d. C., Celsius relatou que o vinho em altas ou baixas temperaturas, provocavam fortes dores de cabeça (LENZONI, 2009).

Em meados do século XVII foi registrado um grande avanço relacionado a descrição da enxaqueca. Thomas Willis firmou uma teoria baseada na vasodilatação como início patológico da doença. A teoria vascular da enxaqueca por Willis garantia que ela se iniciava nas terminações nervosas e era como espasmos vasculares (BAPTISTA, et al. 2003).

No século XIX, o tratado de Liveing e Jackson, teve grande notoriedade, depois de várias visualizações sobre as teorias vasculares. Os estudos deles, explicava várias experiências que eram ligadas a enxaqueca. Eles caracterizaram um enorme campo de distúrbios metamórficos, além de ligarem a enxaqueca a uma gama enorme de causas. A teoria teve grande apreço, porém, como várias outras pesquisas possuíam caráter antiquado com uma única linha de raciocínio, acabaram sendo finalizadas a partir da publicação de Liveing. Definindo a enxaqueca como uma alteração física, emocional e simbólica. Mesmo assim, Gowers expandiu a teoria concluindo que a enxaqueca estava ligada ao corpo, sendo o resultado de uma reação psicofisiológica, ligada ao ser, não sendo unicamente humana (SACKS, 2009; LENZONI, 2009).

A enxaqueca ainda é considerada uma doença que se manifesta sozinha, em virtude de várias teorias a considerarem uma doença relacionada a algum problema. Porém, seu surgimento não está relacionado somente a um único problema, mas um conjunto deles. Não é confirmado por exames laboratoriais, sendo determinado por seus sinais e sintomas. Ainda não há uma causa definida, mas existem protocolos para uma abordagem correta das situações (LENZONI, 2009; SILVA JÚNIOR. et al. 2016; ESMANHOTTO, 2014).

1. 2 CLASSIFICAÇÃO DA ENXAQUECA

As cefaleias são importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Segundo a Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3 β), a cefaleia é caracterizada por duas diferentes classes: cefaleias primárias, conhecida como migrânea e a cefaleia tipo tensional, sendo as mais comuns e que acontecem consecutivamente. Ocasionalmente distúrbios químicos no cérebro que impedem a sinapse dos neurotransmissores, causando dor. Normalmente afeta mais mulheres, com faixa etária entre 20 e 50 anos. O outro grupo é a cefaleia secundária, que acontecem devido a existência de doenças (IHS, 2013).

A cefaleia migrânea acarreta, além do sofrimento individualizado, prejuízo social e econômico, como a atenção médica e os medicamentos, além da redução na falta de produtividade. A migrânea se manifesta por crises intermitentes de dor moderada a intensa, normalmente unilateral e com sintomas associados. A dor é pulsátil, latejante, acompanhada ou precedida de náuseas e/ou vômitos (SOUZA, et al. 2015).

Quando este transtorno se estende por mais de 72 horas, com alterações físicas e emocionais, o paciente está em estado enxaquecoso (ou migranoso), constantemente causado por excesso de medicamentos, conhecida como enxaqueca de rebote. O padrão de crise é sempre o mesmo para cada indivíduo, variando apenas em intensidade. O espaçamento entre crises é variável (WANNMACHER; FERREIRA, 2004).

A fisiopatologia da cefaleia ainda não é conhecida integralmente. Acreditava-se que a enxaqueca era uma doença vascular, e se os vasos sanguíneos fossem contraídos aliviaria seus sintomas. Porém, depois de várias pesquisas a enxaqueca passou a ser considerada uma doença neurológica e que é influenciada pela modulação de neurotransmissores e peptídeos (BIGAL; KRYMCHANTOWSKI; HARGREAVES, 2009).

Fatores predisponentes ou desencadeantes podem ser identificados em alguns pacientes e eventualmente aliviados. Dentre eles, o fumo, bebidas alcoólicas; alguns alimentos, como chocolate, queijos curados (com alto teor de tiramina), embutidos de carne (nitritos e nitratos)

e comidas orientais (glutamato de sódio); drogas vasodilatadoras; fatores ambientais, como exposição de luminosidade, aglomerações em recintos fechados (aumento do CO₂) (MARTINS; SÁ; BARROS, 2013).

Algumas situações são importantes desencadeadores da cefaleia, como estresse, medo, ansiedade, angústia, ou fatores situacionais, como fadiga por exercícios físicos ou esforço mental, privação de sono, hipoglicemia (NITRINI; BACHESCHI, 2003).

O diagnóstico de enxaqueca é basicamente clínico, então não há marcadores biológicos para confirmá-la. Existem outros exames que integram o diagnóstico, tais como registros gráficos, exames de imagem ou angiografia cerebral, mas, que não favorecem na determinação do diagnóstico. A avaliação de um paciente com cefaleia depende fundamentalmente da análise cuidadosa do seu histórico e de um exame clínico minucioso. Portanto, é imprescindível a anamnese (ORTIZ, et al, 2002).

1. 3 TRATAMENTOS

Os objetivos do tratamento da enxaqueca são tratar as dores de forma eficiente, acelerada e permanente, restaurando a capacidade funcional do paciente, minimizar o uso de medicação, promovendo uma boa relação custo/benefício, evitando um novo episódio de crises ou, atenuar sua periodicidade, intensidade e/ou período e minimizando os efeitos (MARQUES, 2016).

É importante considerar que para cada tipo de enxaqueca, existe um tratamento específico. Os mesmos podem ser de uma condição aguda ou profilática. Os pacientes que apresentam crises com uma frequência maior que três vezes ao mês, pode fazer uso do tratamento profilático (MONTEIRO, et al, 2009).

O tratamento agudo é usado para aliviar a dor e os sintomas associados à enxaqueca. É indicado para a maioria das crises e não devem ser utilizados mais do que dois a três dias por semana. O tratamento preventivo é usado principalmente para reduzir a frequência das crises. Também podem diminuir a duração ou a gravidade da crise e aumenta o benefício do tratamento agudo (SILBERSTEIN, 2013).

As indicações para o tratamento profilático incluem: enxaqueca recorrente que interfere significativamente com a qualidade de vida e rotina diária do paciente; quando há falha, contraindicação, ou eventos adversos significativos com o uso de medicamentos agudos; uso excessivo de medicação aguda; dores de cabeça muito frequentes (mais de uma por semana) com risco de enxaqueca crônica ou uso excessivo de medicação; preferência do paciente; e em

circunstâncias especiais, como a enxaqueca hemiplégica, dores frequentes, ou ataques com risco de lesão neurológica permanente (SILBERSTEIN, 2013).

Não existe um tratamento único da enxaqueca. É importante que sejam levados em consideração as características da crise que são identificadas através de critérios como frequência, intensidade e duração destas, para nortear a escolha do medicamento e da via de administração (TEPPER; SPEARS, 2009).

O protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias sugere algumas orientações para o paciente como tentar manter sempre em repouso em um lugar tranquilo e silencioso. O diagnóstico da doença está muito ligado à investigação médica, sendo a anamnese fundamental para garantir melhor tratamento. O especialista deve levar em consideração os aspectos que envolvem a doença, como hábitos de vida e histórico familiar (SPECIALI, et al. 2018).

O tratamento agudo pode ser específico através da ergotamina e triptanos ou inespecífico com o uso de analgésicos e opiáceos. O tratamento não específico pode ser utilizado para tratar todos os tipos de dor, enquanto os tratamentos agudos específicos são eficazes na enxaqueca. (SILBERSTEIN, 2013).

1. 4 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Segundo Gherpelli (2002) alguns medicamentos que servem para aliviar a crise aguda da enxaqueca são os analgésicos comuns, anti-inflamatórios não esteroides, alcaloides do ergot, triptanos, antieméticos e analgésicos opioides.

Nas crises com dores moderadas uma opção são os analgésicos comuns e os anti-inflamatórios não esteroidais, os quais tem mecanismo de ação na inibição da ciclooxigenase inibindo a síntese de prostaglandinas, ou ainda inibe a lipoxigenase inibindo a síntese dos leucotrienos. Além disso está relacionado aos processos das membranas celulares, atuando como antagonistas de receptores das prostaglandinas (MATTOS, 2006).

Deve-se utilizar vasoconstritores associados a analgésicos quando as crises de dor não aliviarem com analgésicos comuns e nem com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (MATTOS, 2006).

A ergotamina e diidroergotamina (DHE) possuem efeito vasoconstritor, por serem derivadas do alcaloide do ergot. Os seus efeitos são cranianos e em vasos coronarianos e periféricos (PERES; ZUKERMAM; ANDRADE, 2005). A ergotamina é prescrita na dose inicial de 2mg, e repetida a cada 30 minutos se a enxaqueca não tiver melhorado (máximo de 6mg). Mas, a dose de DHE é a metade (1 mg), até no máximo 3mg. Ambos podem provocar

vômitos e quando estes ocorrem pela enxaqueca ou pelos derivados do ergot, deve-se trocar a via de administração. Também ocorre a troca quando os casos de absorção por via oral não são susceptíveis para cessar as dores (NITRINI; BACHESCHI, 2008).

Segundo Mattos (2006) O uso permanente da ergotamina pode provocar aumento dos períodos de enxaqueca e até cefaleia diária, ou ainda provocar ergotismo.

Os triptanos surgiram juntamente com o conhecimento da serotonina na fisiopatologia da enxaqueca. São agonistas 5-HT_{1b/d} e tem um grande significado no avanço do tratamento da enxaqueca (MACHADO; BARROS; PALMEIRAS, 2006). Os receptores 5-HT_{1b} age principalmente nos vasos estabelecendo vasoconstrição, já os receptores 5-HT_{1d} são localizados no ramo do nervo do trigêmeo e nos ramos intracranianos (PERES; ZUKERMAM; ANDRADE, 2005).

1.5 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Para profilaxia, se aconselha o sono e alimentação regulares, além de exercícios físicos e não consumir alimentos que ocasionem a dor, como vinho tinto, e outras bebidas alcoólicas, chocolate, queijo, embutidos, alimentos ricos em glutamato de sódio e nitritos (SAVI et al, 2002)

Segundo Gherpelli (2002) as medidas não farmacológicas também devem ser lembradas e estão relacionadas com a diminuição das crises de enxaqueca, como hábitos de sono, dieta e diminuição de estresses emocionais.

Ainda de acordo com Gherpelli (2002), apesar dos alimentos provocarem crises em pelo menos 20% dos casos, sua identificação e eliminação pode acabar por reduzir a ocorrência. Alguns deles foram relatados por pacientes com cefaleia dentre eles, os queijos, chocolates, cafeína, glutamato monossódico, vinagre tinto, amendoim, banana, repolho etc., porém é importante que cada paciente identifique aquele alimento que, em seu caso desencadeie as crises e tentar evitá-los.

O tratamento profilático pode ser realizado quando a frequência for maior que três a cada mês. Outras medidas incluem hipnose, biofeedback, homeopatia, acupuntura, estimulação nervosa elétrica transcutânea (TENS), manipulação cervical, técnicas de relaxamento e abordagens psicológicas e cognitivo-comportamentais. (SBCE, 2002; CARVALHO, 2003; ZUKERMAM et al., 2004)

1. 6 GENGIBRE (*Zingiber officinale*)

O gengibre ocupa um lugar importante em vários ramos da medicina. Com origem na China e Índia, onde tem sido utilizado na culinária a mais de 4.000 anos. É muito apreciado por ser forte e ter um sabor picante. Os seus produtos são feitos do seu extrato seco ou por destilação a vapor do óleo. O gengibre é um medicamento fitoterápico bem conhecido e vem sendo amplamente usado da medicina tradicional, por conter óleos essenciais

O gengibre foi incluído no Brasil desde 1500, sendo comum na alimentação de inúmeros países, e conhecido por seu uso medicinal. São comprovadas diferentes propriedades do gengibre sendo anti-inflamatória, antiemética e antináusea, antimutagênica, antiúlcera, hipoglicêmica, antibacteriana, entre outras. Além das suas propriedades terapêuticas, também é usado na culinária, como especiaria (CAMARGO, 2006; BEAL, 2006).

Durante séculos, em vários ramos da medicina o gengibre foi prescrito no tratamento de dor de cabeça, doenças do sistema nervoso, náuseas e vômitos. Observou-se que o mesmo tratava a enxaqueca sem efeitos colaterais (AKRAM et al, 2011).

Diversos estudos indicam que os compostos encontrados no gengibre são eficazes no alívio dos sintomas de doenças inflamatórias crônicas como a colite ulcerosa, artrite reumatoide, devido sua ação anti-inflamatória, antitumoral, antioxidante, bactericida e antiviral (NAGENDRA et al, 2013).

Os rizomas do gengibre são compostos por vários bioativos, que são divididos em voláteis e não voláteis. Os compostos voláteis correspondem a 1-3% do rizoma, que são responsáveis pelo aroma e sabor do gengibre. Os não voláteis correspondem ao gingerol e shogaol, que são obtidos em extratos (RAMANI, et al, 2014).

Segundo Newall et al. (2002), a composição química do gengibre tem como principais componentes carboidratos e lipídeos, dentre eles ácidos graxos livres (ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoleico), óleo-resina (homólogos de gingerol e zingerona), óleos voláteis (zingibereno, felandreno, canfeno), dentre outros.

Os benefícios do gengibre para a saúde são principalmente devido à presença de compostos fenólicos, os quais são responsáveis por seu sabor pungente. São estes os gingeróis, de vários comprimentos de cadeia (n6 a n10), presentes em maior quantidade no gengibre fresco. E os shagois que é a forma desidratada dos gingeróis, que estão presentes no extrato seco do gengibre (BENZIE e WACHTEL-GALOR, 2011).

Vários mecanismos são propostos para justificar a ação analgésica de gengibre, incluindo a inibição do ácido araquidônico, o qual faz metabolismo através da via da ciclooxigenase

(COX), semelhantes aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) (GRZANNA, et al, 2005). O gengibre também atua bloqueando a lipoxigenase (LOX), outra enzima associada ao ácido araquidônico. A inibição concomitante de COX e LOX pode aumentar a ação anti-inflamatória e reduzir seus efeitos colaterais (HA et al, 2012).

Além disso, o shogaols aparecem para modular a resposta neuro-inflamatória através da regulação negativa de marcadores inflamatórios nas células microgliais (HA et al. 2012). Enquanto o gingerol atua como agonista dos receptores vanilóides ativados pela capsaicina (NITRINI; BACHESCHI, 2003).

Em uma revisão de relato de caso, uma mulher de 42 anos com enxaqueca clássica atingiu a diminuição da cefaleia em um período de 30 minutos tomando 500–600 mg de pó de gengibre solúvel em água no início da aura visual, que é o conjunto de alterações visuais. Os pacientes, que continuaram a consumir gengibre em pó, a cada 4 horas por um total de quatro dias, relataram diminuição da intensidade e da frequência da dor de cabeça (MUSTAFA et al, 1990).

Não existem interações medicamentosas conhecidas, mas devido ao seu efeito aparente nas plaquetas, deve ser usado com cautela em indivíduos que usam anticoagulantes (NICOLETTI, et al, 2007).

Por ser parecido aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o gengibre apresenta a vantagem de não manifestar os efeitos adversos presentes a este grupo farmacológico como por exemplo, os problemas gastrointestinais (RAHMANI et al, 2014).

REFERÊNCIAS

- AKRAM M. et al. *Zingiber officinale* Roscoe (A Medicinal Plant). **Pakistan Journal of Nutrition**. Paquistão, 2011.
- BAPTISTA, C. M. M. et al. **Cefaleia no Antigo Egito**. Migrêneas Cefaleias. São Paulo: SP, v. 6, n. 2, p. 53-55, abr. 2003.
- BEAL, B. H. Atividade antioxidante e identificação dos ácidos fenólicos do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) 2006. 87 p. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos) – Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.
- BENZIE, I. F. F.; WACHTEL-GALOR, S. The Amazing and Mighty Ginger. **Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects**. 2. ed. Boca Raton (FL): CRC Press, cap.7, 2011.
- BIGAL, M.E; KRYMCHANTOWSKI, A.V.; HARGREAVES, R. The Triptans. **Expert. Rev. Neurother.**, Whitehouse Station, USA n. 9. v. 5. P. 649-659, 2009.
- CADY et al. Gelstat Migraine (sublingually administered feverfew and ginger compound) for acute treatment of migraine when administered during the mild pain phase. **Med Sci Monit** 11(9): PI65–9. 2005.
- CAMARGO, L. C. S. Efeito antiinflamatório do extrato de *Zingiber officinale* aplicado por fonoforese sobre o edema de pata de ratos. 2006. 89 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos, 2006.
- CARVALHO, D. S. Cefaléias. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 60, n. 5, p. 238-260, maio 2003.
- ESMANHOTTO, B.B. Tipos de dor de cabeça. Sociedade Brasileira De Cefaleia. 2014. Disponível em: < <https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=192>>. Acesso em: 10 Agosto 2020.

GHERPELLI, J. L. D. Tratamento das cefaleias. **Jornal de Pediatria**, v. 78, supl. 1, p. 3-7, São Paulo, 2002.

GRZANNA, R.; LINDMARK, L.; FRONDOZA, C. G. Ginger - An Herbal Medicinal Product with Broad Anti-Inflammatory Actions. **J. Med. Food**, v. 8, n. 2, p. 125-132, 2005.

HA, S. K. et al. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: a new approach to neuroprotection. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 2, p. 211-23, Aug 2012.

HEADACHES, Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) "The International Classification of Headache Disorders," *Cephalalgia*, pp. 629-808, 2013.

LENZONI A. M. **Cefaleia, Enxaqueca, dor de cabeça crônica: cura, mito ou realidade? A dor silenciosa do isolamento.** In: Anais do Encontro Paranaense, Congresso Brasileiro de Psicoterapias corporais, XIV, IX, 2009. Curitiba, Centro Reichiano, 2009.

MACHADO, J.; BARROS, J.; PALMEIRAS, M. Enxaqueca fisiopatologia clínica e tratamento. **Revista portuguesa clínica geral**, v. 22, p. 461-470, 2006.

MARQUES C. M. P, Enxaqueca: da teoria à prática, Dissertação de Mestrado (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2016.

MARTINS M. I. O., SÁ T. S., BARROS L. F. O. Avaliação do tratamento da enxaqueca uma abordagem literária. **Revista Saúde e Pesquisa**, ” vol. 6, nº 3, pp. 517-524, 2013.

MATTOS, G. R. de. Farmacoterapia das enxaquecas. In: SILVA, P. da. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 43.

MONTEIRO J. M et al , Recomendações Terapêuticas para Cefaleias., **Sinapse**. Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia e Sociedade Portuguesa de Cefaleias., vol. 9, nº 2, 2009.

MUSTAFA T; SRIVASTAVA KC. Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. **J Ethnopharmacol** 1990; 29:267-73.

NAGENDRA C. K. L. et al. Enzymeassisted extraction of bioactive compounds from ginger (*Zingiber officinale Roscoe*). **Food Chemistry**, v. 15 n. 139(1-4), p. 509-514, 2013.

NEWALL, C. A, ANDERSON, L. A. e PHILLIPSON J. D. Tr Mirtes Frange de Oliveira Punheiro. Plantas Medicinais: guia para profissional de saúde. São Paulo: Editorial Premier, 2002.

NICOLETTI M. A, et al. Principais Interações no uso de medicamentos fitoterápicos. Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. 2007.

NITRINI R., BACHESCHI L. A. A Neurologia que Todo Médico Deve Saber. São Paulo: **Atheneu**; 2003.

ORTIZ, F. et al. Cefaleias primárias: aspectos clínicos e terapêuticos. 2. ed. São Paulo: **Zeppelini**, 2002.

PERES, F. P. M.; ZUKERMAM, E.; ANDRADE, L. A. F. Cefaleias primárias. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 60, p. 17-23, 2003.

RAHMANI et al. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. **Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol** 2014; 6: 125–136.

SACKS, O. Migraine. In: ePub eBook online. University of California Press Berkeley, Los Angeles, Oxford: Amazon. Traduzido por: Laura Teixeira Motta, 2009. Disponível em: < /https://books.google.com.br/books?id=X4luPiGW140C&printsec=frontcover&hl=ptBR#v=onepage&q&f=false> Acesso em: 21 agosto 2020.

SBCE. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALÉIA. Recomendações para o tratamento profilático da migrânea. Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia. **Arquivos de neuropsiquiatria**, v. 60, n. 1, p. 159-169, mar. 2002.

SILBERSTEIN, S.D. Emerging target-based paradigms to prevent and treat migraine. **Nature**, USA, 93: 78-85, 2013.

SILVA JÚNIOR. et al. Frequência dos tipos de cefaleia no centro de atendimento terciário do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Elsevier. Belo Horizonte: MG. v. 58, n. 6, p. 709-713, 2016.

SOUZA, N.E. et al. Cefaleia: migrânea e qualidade de vida. **Revista de Saúde**, Vassouras, v. 06, n. 02, p. 23-26, jul. /Dez, 2015.

SPECIALI, F. K. et al. **Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil – 2018**. Academia Brasileira de Neurologia – Departamento Científico de Cefaleia Sociedade Brasileira de Cefaleia.

TEPPER, S.J.; SPEARS R.C. Acute treatment of migraine. **Neurol Clin.**, Ohio, EUA, v. 27, p. 417-27, 2009.

WANNMACHER L., FERREIRA M. B. C., “Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova,” Uso racional de medicamentos: temas selecionados, vol. 1, 8 Julho 2004.

ZUKERMAN, E. et al. Cefaleia e qualidade de vida. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 65, n. 4, p 125-30, 2004.

POTENCIAL ANALGÉSICO DO GENGIBRE (ZINGIBER OFFICINALE) EM FUNCIONÁRIOS COM ENXAQUECA DE UM HOSPITAL PARTICULAR DE CASCAVEL-PR: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO CONTROLADO POR PLACEBO.

PASSOS, Pamela Manuele Lima dos¹

LUCCA, Patrícia Rosa de²

RESUMO

As enxaquecas são consideradas um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo devido ao seu impacto individual e social. A incapacidade causada pela enxaqueca estimula a busca por novas estratégias terapêuticas, uma delas sendo conhecida como fitoterapia, que é umas das práticas integrativas que mais vem se tornando comum na medicina popular. Visto que, as taxas de prevalência de cefaleias estão só aumentando nos últimos anos, por conta do aumento de esforços físicos, alimentação desequilibrada, insônias, excesso de trabalho etc. O que aumenta o uso excessivo e prolongado de medicamentos analgésicos ou outras classes, ocorrendo então a cronicidade da dor. Por isso, o principal objetivo deste trabalho, é avaliar o potencial analgésico do gengibre (*Zingiber officinale*) na enxaqueca de funcionários de um hospital particular de Cascavel – PR. Após o uso das cápsulas verificou – se que neste experimento, o uso de gengibre não sustenta a vantagem terapêutica do gengibre na profilaxia da enxaqueca, mas obteve melhora nos sintomas e na gravidade da doença.

PALAVRAS-CHAVE: *Zingiber officinale* Roscoe; Dor de cabeça; Analgésicos; Plantas medicinais.

GINGER (ZINGIBER OFFICINALE) ANALGESIC POTENTIAL IN EMPLOYEES WITH MIGRAINE IN A PRIVATE HOSPITAL IN CASCAVEL-PR: DOUBLE BLIND CLINICAL TRIALS CONTROLLED BY PLACEBO.

ABSTRACT

Migraines are considered an important public health problem in Brazil and worldwide due to their individual and social impact. The disability caused by migraine stimulates the search for new therapeutic strategies, one of which is known as herbal medicine, which is one of the integrative practices that has become more common in folk medicine. Since, the prevalence rates of headaches are only increasing in recent years, due to increased physical exertion, unbalanced diet, insomnia, overwork, etc. What increases the excessive and prolonged use of analgesic drugs or other classes, causing then the chronicity of pain. Therefore, the main objective of this work is to evaluate the analgesic potential of ginger (*Zingiber officinale*) in the migraine of employees of a private hospital in Cascavel – PR. After using the capsules, it was found that in this experiment, the use of ginger does not support the therapeutic advantage of ginger in migraine prophylaxis, but it did improve the symptoms and severity of the disease.

KEYWORDS: *Zingiber officinale* Roscoe; Headache; Painkillers; Medicinal plants.

¹Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: paaamelamanoellee@gmail.com

²Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: patricia_lucca@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

As cefaleias são consideradas um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo devido ao impacto individual e social que esta condição clínica acarreta, possuindo uma elevada incidência e o eminente potencial de permanência da dor (AKRAM et al, 2011). A enxaqueca também designada como migrânea, é um tipo de cefaleia primária com diferentes manifestações clínicas envolvendo crises irregulares de cefaleia associada a vários sintomas que alteram e afetam o sistema nervoso autônomo, que está relacionado aos sintomas psíquicos e neurológicos (BERTOLUCCI et al, 2011).

Existe um alto índice de pacientes que relatam que apresentaram pelo menos um episódio de dor de cabeça por mês. Dados da SBCe (2016) revelam que ocorre em até 20% das mulheres; e um total de 13 milhões de brasileiros apresentam dor de cabeça pelo menos 15 dias por mês.

Caracteriza-se por uma dor que irradia por somente um lado da cabeça, com proporção moderada e severa que se agrava com esforços físicos e está agregada a náuseas ou vômitos, fotofobia e podendo durar até 72 horas (STEFANE et al. 2012).

A incapacidade pessoal, familiar, social e produtiva causada pela enxaqueca estimula a busca por novas estratégias terapêuticas. O tratamento médico complementar e alternativo tem se tornado uma prática cada vez mais comum entre os pacientes que apresentam cefaleia sendo motivado pela insatisfação com as terapias convencionais e pelos efeitos colaterais decorrentes deste uso (SUN-EDELSTEIN et al, 2011).

A utilização inadequada, excessiva ou prolongada dos medicamentos analgésicos ou outras classes constitui uma das principais causas de cronicidade e constância da dor, e seu uso é comum, visto que, muitos medicamentos são de venda livre, levando ao aumento do consumo do mesmo (ARRAIS, 2016).

Uma alternativa para o tratamento da enxaqueca seria a fitoterapia (ANDRADE et al, 2017). Que é uma prática integrativa que faz parte da medicina popular, e atualmente o seu uso está se tornando cada vez mais comum. As pessoas estão conhecendo as terapias à base de plantas medicinais para tratar várias doenças e muitas estão as utilizando em substituição da medicina tradicional (PORTO et al, 2021). O gengibre é uma especiaria consumida em todo o mundo. Na China e na Índia, é utilizado como planta medicinal no tratamento de diversas condições, como dores de estômago, náuseas, diarreia, distúrbios respiratórios, dor de dente e artrite (GRZANNA et al 2005; LI et al, 2012).

Os rizomas do gengibre são compostos por vários bioativos, que são divididos em voláteis e não voláteis. Os compostos voláteis correspondem a 1-3% do rizoma, que são responsáveis pelo aroma e sabor do gengibre, enquanto os não voláteis correspondem aos gingerol e shogaol, que são obtidos em extratos (RAHMANI et al, 2014).

Vários estudos têm demonstrado a atividade farmacológica dos componentes não voláteis do gengibre, incluindo efeitos antieméticos, antioxidantes, anti-inflamatórios, antitrombóticos e neuroprotetores. (LI et al, 2012). Esta planta que já vem sendo utilizada para tratar enxaqueca, pois bloqueia a síntese das prostaglandinas que é responsável por causar inflamações. Possui características anti-inflamatórias, que aliviam tanto enxaquecas como dores de cabeça. Um dos componentes do gengibre é quimicamente semelhante a aspirina, o gingerol, que atua na dor e na redução inflamatória (GRZANNA et al 2005; YARNELL e ABASCAL, 2007).

Os benefícios do gengibre para a saúde são principalmente devido à presença de compostos fenólicos, os quais são responsáveis por seu sabor pungente. São estes os gingeróis, de vários comprimentos de cadeia (n6 a n10), presentes em maior quantidade no gengibre fresco e os shagois que é a forma desidratada dos gingeróis, que estão presentes no extrato seco de gengibre (BENZIE e WACHTEL-GALOR, 2011).

Vários mecanismos são propostos para explicar a ação analgésica do gengibre, inclusive a inibição do metabolismo do ácido araquidônico pelas vias da ciclooxigenase (COX), semelhante aos anti-inflamatórios não esteroidais (GRZANNA et al 2005). O gengibre também atua bloqueando a lipoxigenase (LOX), outra enzima que está associada à via do ácido araquidônico. A inibição concomitante de COX e LOX pode aumentar a ação anti-inflamatória e reduzir seus efeitos colaterais (HA et al, 2012).

Além disso, o shogaols aparecem para modular a resposta neuro-inflamatória através da regulação negativa de marcadores inflamatórios nas células microgliais (HA et al, 2012), enquanto o gingerol atua como agonista dos receptores vanilóides ativados pela capsaicina (NITRINI, BACHESCHI, 2003).

Até o momento, existem apenas alguns estudos não controlados e relatos de casos que mostraram o efeito analgésico do gengibre na enxaqueca (MAGHBOOLI et al, 2014). A fim de fornecer mais evidências de que o gengibre seja um potencial candidato para o tratamento de crises de enxaqueca, o presente estudo objetivou-se avaliar o potencial analgésico do gengibre (*Zingiber officinales*) na redução da dor em pacientes com enxaqueca.

2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado por meio de um ensaio duplo-cego controlado por placebo. O mesmo foi cadastrado na Plataforma Brasil (CAAE: 40123620.9.0000.5219), foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres humanos – FAG e realizado entre o mês de fevereiro a abril de 2021, em um hospital particular da cidade de Cascavel-PR.

A amostra estudada foi composta por 18 funcionários do hospital, funcionários de diversos setores. Todos os participantes, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, responderam um questionário semiestruturado sobre seus dados demográficos e clínicos relacionados à enxaqueca. A gravidade da enxaqueca foi mensurada por meio do questionário Headache Disability Index verificando a dificuldade que os participantes enfrentam devido as dores de cabeça, o resultado é obtido pela soma das respostas, e é classificado da seguinte forma: uma pontuação total de 10-28 é considerada uma indicação de deficiência leve; 30-48 é deficiência moderada; 50-68 é deficiência grave; 72 ou mais é deficiência completa. Para o critério da dor foi utilizado uma escala de faces Wong Baker, escala de descritores verbais e uma escala numérica de 0 a 10 (Figura 1) (CARVALHO E KOWACX, 2006).

Figura 1: Escalas numéricas, de descritores verbais e visuais analógicas da intensidade da dor, e escala de faces Wong Baker.



Fonte: Avaliação da intensidade de dor (2006)

Os critérios de inclusão foram: (a) ter idade entre 18 e 60 anos; (b) um diagnóstico de enxaqueca, ou ter dores de cabeça consecutivas; (c) sentir uma vez por mês com sintomas característicos da enxaqueca; (d) frequência de uma a seis enxaquecas por mês; (e) a dor sentida ser classificada como moderada ou intensa. Os critérios de exclusão foram: (a) não possuir enxaqueca; (b) gravidez ou lactação; (c) hipersensibilidade ao gengibre; (d) outras doenças

neurológicas; (e) presença de morbidades como hipertensão arterial, doenças renais, hepáticas, cardiovasculares graves e gastrointestinais; (f) uso de drogas anticoagulantes, visto que o gengibre apresenta uma ação antiplaquetária e pode aumentar o risco de sangramento.

Os participantes do estudo, foram separados em dois grupos, ambos compostos por nove participantes cada. O grupo controle recebeu cápsulas de placebo e o grupo experimental recebeu cápsulas de 400mg de extrato seco de gengibre (contendo 5% de gengerois) totalizando 20mg de gengerois. Ambas as cápsulas foram manipuladas pela Farmácia de Manipulação Chamomilla localizada em Cascavel-PR, e foi confirmado a quantidade via certificado. A dose do extrato seco de gengibre escolhida seguiu a recomendação diária de gengerois (16 a 32mg) recomendada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2013) e considerando que, doses inferiores a dois gramas demonstraram não serem tóxicas e apontarem alta tolerabilidade (ZICK et al, 2008; BRASIL, 2016).

A aplicação para cada grupo foi de forma aleatória, portanto os participantes não sabiam qual cápsulas eles estavam ingerindo, de forma que, somente após o final do estudo foi revelado o grupo à qual cada um pertencia.

A análise estatística foi realizada por meio da diferença entre grupo placebo e grupo tratado a partir das médias da escala numérica da dor antes do uso das cápsulas e posterior ao uso das mesmas, a 95% de confiança, utilizando-se para tal, o programa Minitab 14.

Para determinar as médias entre os dois grupos foi realizado a análise de variância (ANOVA). Um p valor <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ENXAQUECA

A cefaleia é um acontecimento conhecido desde os primórdios da história, alguns relatos são descritos desde 3000 anos a.C. Alguns achados arqueológicos de civilizações neolíticas, já sugeriam que alguns povoados tinham intensas dores de cabeça, que eram interpretadas como maus espíritos dentro do crânio. O tratamento consistia em fazer perfurações no crânio, para que saíssem os espíritos que causavam as dores (LENZONI, 2009).

As primeiras descrições clássicas de enxaqueca foram feitas por volta do século dois d.C. por Aretaeus da Capadócia que se referem a uma forma de dor unilateral do crânio e que ocorriam com intervalos mais ou menos regulares; essa forma de dor foi descrita em livro texto sobre a prática da medicina (LENZONI, 2009)

Em 400 a. C., Hipócrates descreveu a geração de fontes luminosas precedendo a cefaleia. Ele descreveu uma luz brilhante, geralmente no olho direito, seguida de uma dor forte que começava nas têmporas e ocasionalmente atingia toda a cabeça e pescoço. Ele também mencionou a possibilidade de esta dor ter sido iniciada por exercícios e relações sexuais e acreditou que eram decorrentes da ascensão de “vapores” do estômago para a cabeça, uma vez que eram aliviadas por vômitos. Por volta de 215 d. C., Celsius relatou que o vinho em altas ou baixas temperaturas, provocavam fortes dores de cabeça (LENZONI, 2009).

Em meados do século XVII foi registrado um grande avanço relacionado a descrição da enxaqueca. Thomas Willis firmou uma teoria baseada na vasodilatação como início patológico da doença. A teoria vascular da enxaqueca por Willis garantia que ela se iniciava nas terminações nervosas e era como espasmos vasculares (BAPTISTA, et al. 2003).

No século XIX, o tratado de Liveing e Jackson, teve grande notoriedade, depois de várias visualizações sobre as teorias vasculares. Os estudos deles, explicava várias experiências que eram ligadas a enxaqueca. Eles caracterizaram um enorme campo de distúrbios metamórficos, além de ligarem a enxaqueca a uma gama enorme de causas. A teoria teve grande apreço, porém, como várias outras pesquisas possuíam caráter antiquado com uma única linha de raciocínio, acabaram sendo finalizadas a partir da publicação de Liveing. Definindo a enxaqueca como uma alteração física, emocional e simbólica. Mesmo assim, Gowers expandiu a teoria concluindo que a enxaqueca estava ligada ao corpo, sendo o resultado de uma reação psicofisiológica, ligada ao ser, não sendo unicamente humana (SACKS, 2009; LENZONI, 2009).

A enxaqueca ainda é considerada uma doença que se manifesta sozinha, em virtude de várias teorias a considerarem uma doença relacionada a algum problema. Porém, seu surgimento não está relacionado somente a um único problema, mas um conjunto deles. Não é confirmado por exames laboratoriais, sendo determinado por seus sinais e sintomas. Ainda não há uma causa definida, mas existem protocolos para uma abordagem correta das situações (LENZONI, 2009; SILVA JÚNIOR. et al. 2016; ESMANHOTTO, 2014).

Segundo a Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3β), a cefaleia é caracterizada por duas diferentes classes: cefaleias primárias, conhecida como migrânea e a cefaleia tipo tensional, sendo as mais comuns e que acontecem consecutivamente. Ocasionalmente distúrbios químicos no cérebro que impedem a sinapse dos neurotransmissores, causando dor.

Normalmente afeta mais mulheres, com faixa etária entre 20-50 anos. O outro grupo é a cefaleia secundária, que acontecem devido a existência de doenças (IHS, 2013).

A cefaleia migrânea acarreta, além do sofrimento individualizado, prejuízo social e econômico, como a atenção médica e os medicamentos, além da redução na falta de produtividade. A migrânea se manifesta por crises intermitentes de dor moderada a intensa, normalmente unilateral e com sintomas associados. A dor é pulsátil, latejante, acompanhada ou precedida de náuseas e/ou vômitos (SOUZA, et al. 2015).

3.2 FITOTERAPIA

Desde a antiguidade o uso de produtos naturais tem se tornado uma prática muito comum, sendo utilizado para fins paliativos, curativos, preventivos e no combate de doenças (MEDEIROS, 2017).

Atualmente, a fitoterapia vem ganhando um espaço importante na medicina, sendo uma prática alternativa, com muitos benefícios e uma fonte de resultados. Esta prática refere-se a um conjunto de técnicas com a aplicação de plantas medicinais para o tratamento de diversas doenças e na recuperação da saúde (SOUZA et al, 2013). O seu uso não tem intenção de substituir os medicamentos alopáticos, mas de obter uma opção de escolha terapêutica, tornando-se possivelmente mais barato e obtendo um espectro de ação coincidente (PEREIRA et al, 2013).

3.3 HISTÓRICO DO GENGIBRE

O gengibre, *Zingiber officinale* é uma monocotiledônea de raízes adventícia, que foi primeiramente conhecido pelo botânico inglês William Roscoe em 1807 (CARDOSO, 2018; GRANDIS et al, 2015). Atualmente é conhecida por todo o mundo, mas é proveniente do sul da Ásia, sendo utilizado como fitoterápico, no Oriente há mais de 2000 anos no combate de várias enfermidades. No Brasil, sua chegada ocorreu no século XVI, sendo utilizada pelos indígenas, europeus e africanos juntamente com outras plantas medicinais. Aproximadamente um século depois, houve relatos da utilização do gengibre por visitantes naturalistas, que pensavam ser uma planta nativa, por ser facilmente encontrada em ambiente silvestre (PEREIRA et al, 2013; NICÁCIO et al, 2018).

Na fitoterapia, o gengibre é conhecido por suas propriedades farmacológicas e medicinais e é bastante comercializado por conta do seu conhecimento e aplicabilidade na medicina popular. Suas raízes possui uma grande variedade de componentes e substâncias, além disso o seu rizoma pode ser consumido em várias formas, mas a principal sendo extrato seco (RODRIGUES e LIRA, 2013; SILVA et al, 2017). O rizoma, onde concentram-se seus

principais componentes como os óleos voláteis, lhe conferem sabor e aroma característicos, e compostos farmacológicos como o 6-gingerol, 10-gingerol e o 6-shogaol (FUZER et al, 2017; LORENZI, 2002).

O gengibre é responsável pela inibição das prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos que são agentes inflamatórios, também é atuante no processo de inflamação crônica pela modulação de algumas vias bioquímicas (SILVA et al, 2017).

Os mecanismos de dor estão inerentemente relacionados com os do processo inflamatório, o efeito anti-inflamatório dos compostos do gengibre estão acompanhados do efeito analgésico. O metabolismo do ácido araquidônico é uma das importantes vias inflamatórias, e esta cascata é dependente da oxidação do ácido, sendo dividida em dependente da cicloxigenase (COX), responsável pela produção de prostaglandinas e tromboxanos e a dependente da lipoxigenase (LOX), responsável pela produção de leucotrienos (MEDEIROS e MONCADA, 2017).

Existem ainda substâncias ([6] -, [8] e [10] -gerenol, gingerdiona) que apresentam uma ação dupla, ou seja, atuam nas duas vias secundárias, cicloxigenase e 5- lipoxigenase, levando a inibição da produção de prostaglandinas, como leucotrienos e tromboxanos, levando a um bloqueio mais complexo da resposta inflamatória. Através do bloqueio da síntese de tromboxanos, surge uma outra propriedade, a redução da agregação plaquetária, o que leva ao combate da formação de coágulos e a liberação de serotonina, levando a um efeito analgésico. Esta ação dupla compara-se aos esteroides utilizados como anti-inflamatório pela inibição da fosfolipase A2, inibindo, portanto, a liberação da camada fosfolipídica do próprio ácido araquidônico. O gengibre tem a vantagem de não apresentar os efeitos adversos quando comparado com os AINES, como por exemplo os problemas gastrointestinais (AHMAD et al, 2015; RAHMANI et al, 2014).

De acordo com Silva (2012) pessoas com problemas de insuficiência cardíaca não devem utilizar o gengibre, pois o mesmo tem riscos de hemorragias, principalmente em idosos, visto que ele potencializa seus efeitos anticoagulantes e antiplaquetários.

4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Um total de quarenta indivíduos foram entrevistados para o estudo. Destes, 20 preencheram os critérios de inclusão, 10 participantes foram randomizados para o grupo controle, e 10 para o grupo experimental. Dois participantes abandonaram o tratamento, um do grupo placebo e outro do grupo experimental. Os motivos estão representados no fluxograma presente na Figura 2.

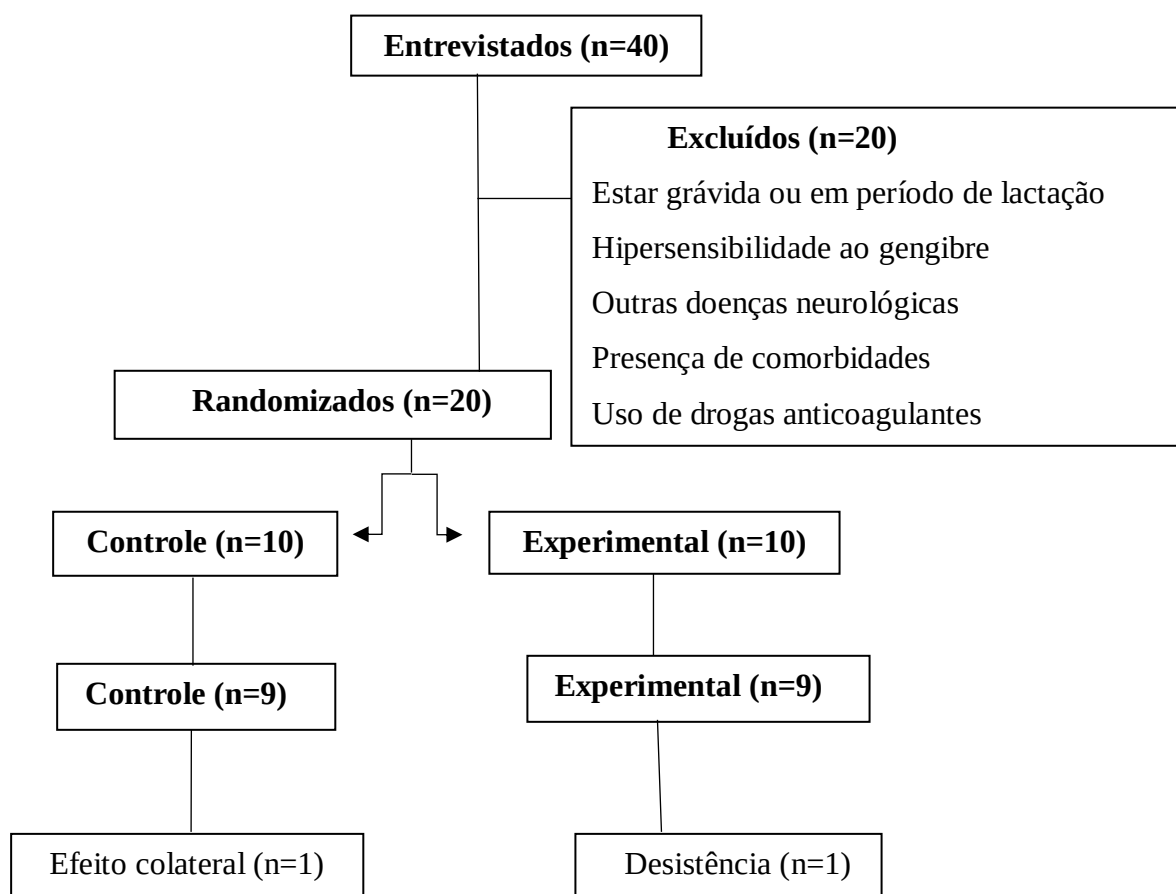


Figura 2. Fluxograma do estudo

Nas características demográficas observou-se homogeneidade entre os dois grupos para as variáveis idade, estado civil, situação conjugal, com quem mora e função dentro do hospital, porém em relação ao sexo, teve disparidade (Tabela 1).

Tabela 1: Dados demográficos dos participantes.

Características	Controles (n=9)	Experimental (n=9)
Variáveis demográficas		
Idade (anos)	36,8 (24 – 54)	35,3 (23 – 50)
Estado civil		
Solteiro [n (%)]	11,1	33,3
Casado [n (%)]	66,6	33,3
Divorciado [n (%)]	22,2	33,3
Sexo		
Masculino [n (%)]	-	22,2
Feminino [n (%)]	100	77,7
Com quem mora		
Família ou pessoas [n (%)]	89	89
Sozinho [n (%)]	11	11
Setor dentro do hospital		
Enfermagem	56	33
Serviço de apoio	22	-
Copa	-	11
Compras	-	11
Administrativo	11	22
Recepção	11	22

Fonte: Dados da pesquisadora (2021)

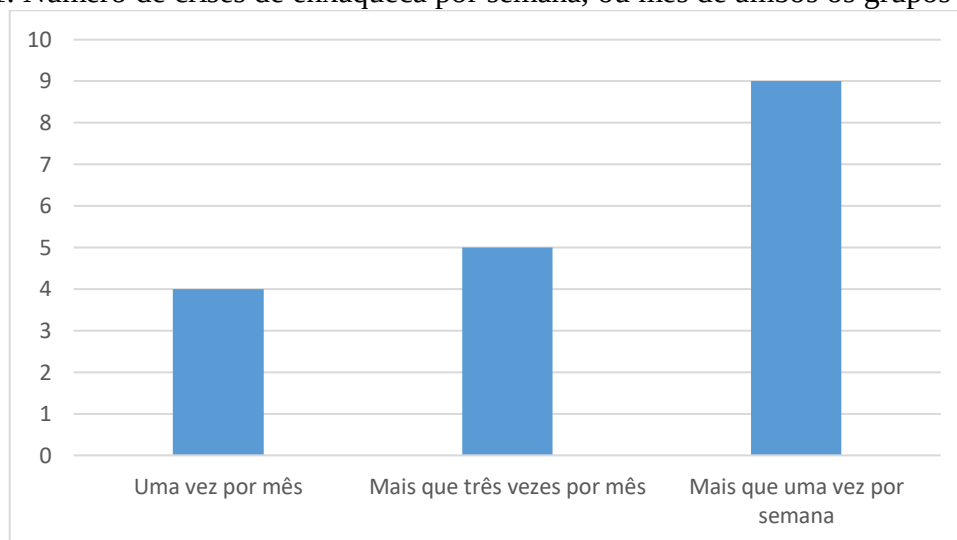
A participação do sexo feminino foi predominante e similar a outro estudo que avaliou a ação do gengibre no tratamento agudo da enxaqueca (MARTINS et al, 2018). A hipótese para a prevalência do sexo feminino na maioria dos estudos sobre enxaqueca, pode referir-se à alta predominância deste problema nas mulheres (FELIPE et al 2010), visto que elas apresentam quatro vezes mais enxaqueca do que os homens (16,2% vs 3,9%) (PAHIM; MENEZES; LIMA, 2006).

Quanto à situação conjugal, a maioria dos participantes eram casados, e moravam com a família ou outras pessoas.

O setor com mais participação dentro do hospital foi funcionários da enfermagem, com 56% no grupo placebo, e 33% no grupo gengibre. O serviço de apoio foi de apenas 22% no grupo placebo. Já o administrativo e a recepção foi de 22% no grupo gengibre. A copa e o compras foi de 11% no grupo gengibre. E a administração e a recepção foram de 11% no grupo placebo. O setor de compras e a copa, não obtiveram participantes no grupo placebo. Já o serviço de apoio, não teve participantes no grupo gengibre.

No gráfico 1 apresenta-se o número de participantes que possuíam enxaqueca mais que uma vez por semana, mais que três vezes por mês ou uma vez por mês (n=18).

Gráfico 1. Número de crises de enxaqueca por semana, ou mês de ambos os grupos

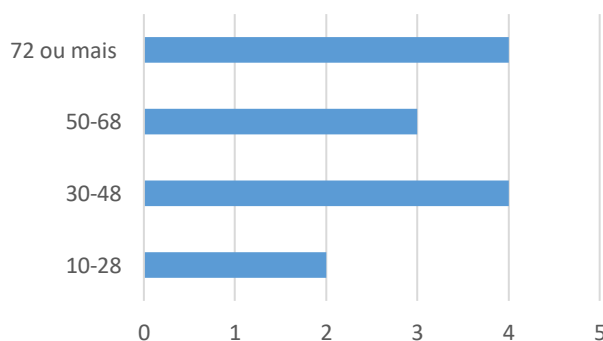


Fonte: Dados da pesquisadora (2021)

Como observa-se no gráfico 1, em relação aos participantes que tinham crises de enxaqueca mais que uma vez por semana, verificou-se nove participantes. Nas crises mais que três vezes por mês verificou-se cinco participantes. Quatro participantes relataram ter crises uma vez por mês. Estes dados demonstram a alta prevalência de crises de enxaqueca no grupo de estudo.

No gráfico 2, apresenta a pontuação em relação ao questionário Headache Disability Index, onde é possível verificar a dificuldade que os participantes enfrentam devido as dores de cabeça, tanto no trabalho como em atividades diárias.

Gráfico 2: Pontuação em relação ao questionário Headache Disability Index em ambos os grupos, antes do uso das cápsulas.



Fonte: Dados da pesquisadora (2021)

Foi possível observar no gráfico 2, que quatro participantes obtiveram pontuação de 72 ou mais no questionário. Já na pontuação de 50-68, três participantes obtiveram essa mesma pontuação. Na pontuação de 20-48 observou-se quatro pacientes, e na pontuação de 10-28 somente dois pacientes.

Vários estudos têm mostrado que pessoas com enxaqueca tem redução da qualidade de vida em relação à população saudável e, quando comparadas a outras condições crônicas a enxaqueca é considerada mais incapacitante do que doenças como diabetes, osteoartrite e hipertensão arterial (MERCANTE et al., 2007; PAHIM; MENEZES; LIMA, 2006).

Quando se observa o questionário HDI, em ambos os grupos, os participantes tinham reduções de desempenho no trabalho, já que em 67% dos participantes as crises eram intensas, o que de certo modo, interferiam o rendimento dos mesmos.

Na tabela 2, verifica-se a diferença da avaliação da dor no grupo placebo e grupo gengibre, antes do uso das cápsulas e após o uso das mesmas.

Tabela 2: Diferença da avaliação da dor no grupo placebo e grupo gengibre, antes do uso das cápsulas e após o uso das cápsulas

	Controles (n=9)			Experimental (n=9)		
	Avaliação numérica 1	Avaliação numérica 2	Diferença	Avaliação numérica 1	Avaliação numérica 2	Diferença
Pacientes						
1	9	3	6	5	5	0
2	8	6	2	8	5	3
3	8	8	0	10	4	6
4	5	5	0	5	0	5
5	10	0	10	10	5	5
6	7	8	-1	7	8	-1
7	6	2	4	10	6	4
8	6	4	2	8	6	2
9	8	8	0	10	6	4

Legenda: Escala numérica 1 – avaliação da dor sem o uso das cápsulas; Escala numérica 2 – avaliação da dor após o uso das cápsulas.

Fonte: Dados da pesquisadora (2021)

Quando se analisou estatisticamente através da análise de variância a diferença (antes e depois) do uso das cápsulas ou placebo, verificou-se que não houve diferenças estatisticamente significativas na análise das escalas numéricas da dor (p valor = 0,919) (Tabela 2).

Como observa-se na Tabela 2, no grupo placebo apenas o paciente 5 zerou a sua dor após o uso das cápsulas, enquanto no grupo experimental somente o paciente 4 zerou a sua dor após o uso das cápsulas. Os participantes 3, 4 e 9 do grupo placebo não tiveram diferença em sua

percepção de dor. Enquanto que, no grupo gengibre somente o paciente 1 não teve diferenças na avaliação da dor. Nos participantes 1, 2, 6, 7 e 8 do grupo placebo houve pequenas diferenças entre as avaliações da dor anteriores ao uso das cápsulas e posterior ao uso das cápsulas.

Na tabela 3 verifica-se o resultado da escala de descritores verbais dos participantes, antes e depois do uso das cápsulas, indicando a intensidade da dor.

Tabela 3: Escala de descritores verbais antes do uso das cápsulas e após o uso das cápsulas, em ambos grupos.

	Gengibre(n=9)		Placebo (n=9)	
	Avaliação 1	Avaliação 2	Avaliação 1	Avaliação2
Pacientes				
1	Intensa	moderada	moderada	leve
2	Intensa	moderada	intensa	moderada
3	Intensa	leve	intensa	moderada
4	moderada	sem dor	intensa	moderada
5	Intensa	moderada	intensa	sem dor
6	moderada	moderada	intensa	intensa
7	Intensa	moderada	moderada	leve
8	Intensa	moderada	moderada	moderada
9	Intensa	moderada	intensa	intensa

Legenda: Avaliação 1 – antes do uso das cápsulas; Avaliação 2- após o uso das cápsulas

Fonte: Dados da pesquisadora (2021)

Na escala de descritores verbais houve uma tendência evidente para um maior alívio da dor em pacientes que receberam gengibre em comparação com aqueles que receberam placebo, visto que, no grupo gengibre seis participantes que estavam com dores intensas, relataram crises moderadas após o uso das cápsulas, um paciente com crises intensas passou a ser leve e apenas um paciente expôs que não houve crises durante o uso das cápsulas. Um participante não relatou haver diferenças na escala de descritores verbais.

No grupo placebo, três participantes relataram que as crises intensas passaram a ser moderadas, dois relataram que de moderadas foram para leves, e apenas um paciente relatou que não teve crises durante o período. Dois participantes descreveram que não houve diferença entre as crises.

Com relação ao consumo de analgésicos 89% dos participantes do grupo experimental relataram precisar fazer o uso pelo menos uma vez neste período, enquanto o grupo placebo, 67% precisaram fazer o uso dos mesmos. O uso de analgésicos pode ter influenciado no resultado da pesquisa, pois há a possibilidade de estes acarretarem em interações indesejáveis.

Além disso, os participantes foram alertados acerca do não uso de analgésicos durante este período, fato este, que infelizmente, não foram cumpridos por parte dos mesmos.

O uso de analgésicos na profilaxia de crises, é uma alternativa que, quando eficaz, atenua os seus sintomas e sua dor, mas durante o estudo para evitar viés na interpretação ou interação estavam contraindicados. Deste modo, estes fatores podem estar relacionados a limitação do estudo, pois os medicamentos analgésicos podem ter comprometido a resposta terapêutica do gengibre (LIPTON et al, 2003)

Outra limitação do estudo foi a contradição encontrada no grupo gengibre, visto que, os participantes obtiveram redução da dor, e alteração na escala de descritores verbais, mas ao mesmo tempo, precisaram fazer uso de maior quantidade de analgésico. Uma hipótese para este achado seria o fato da redução nas crises e sintomas relatados pelos pacientes do grupo gengibre, serem originadas do uso dos analgésicos, e não do próprio gengibre, já que, o referido grupo fez maior uso dos mesmos.

Na tabela 4 encontra-se os efeitos colaterais relatados pelos pacientes, tanto no grupo placebo como no grupo gengibre.

Tabela 4: Efeitos colaterais ocorridos durante o estudo, no grupo placebo e gengibre

Efeitos colaterais	Placebo (n=9)	Gengibre (n=9)
	N %	N %
Azia	2 (22,2)	1 (11,1)
Diarreia	0 (0,0)	0 (0,0)
Constipação	0 (0,0)	0 (0,0)
Náusea	1 (11,1)	0 (0,0)
Dor abdominal	1 (11,1)	1 (11,1)
Tontura/vertigem	1 (11,1)	0 (0,0)
Outros	0 (0,0)	0 (0,0)

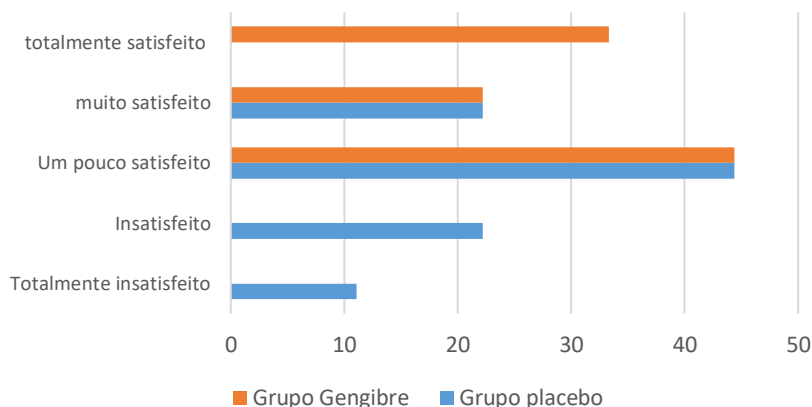
Fonte: Dados da pesquisadora (2021)

Como observa-se na tabela 4, todos os efeitos colaterais que foram relatados e observados durante o estudo clínico, foram leves, transitórios, melhoraram ou aliviaram sem intervenções específicas.

Tanto nos grupos placebo quanto gengibre, nenhum participante teve vômito após o tratamento. A dor abdominal foi relatada pelos dois grupos, mas também como a menos frequente. Porém, a azia no grupo placebo foi relatada por dois participantes, enquanto no grupo gengibre relatada por apenas um.

No gráfico 3 observa-se como os pacientes se sentiram usando as cápsulas.

Gráfico 3. Como os participantes se sentiram usando as cápsulas?



Fonte: Dados da pesquisadora (2021)

Conforme o gráfico 3, 33,3% dos participantes do grupo gengibre mostrou estar totalmente satisfeito com o uso das cápsulas. Já no grupo placebo nenhum participante mostrou estar totalmente satisfeito. No grupo gengibre, 22,2% ficaram muito satisfeito com o uso das cápsulas, no grupo placebo a porcentagem foi igual. Tanto no grupo gengibre como no grupo placebo, 44,4% ficaram um pouco satisfeito com o uso das cápsulas, no grupo placebo 22,2% ficaram insatisfeito e 11,1% ficaram totalmente insatisfeito.

Estudos anteriores demonstraram eficácia do uso de gengibre, na forma de pó ou extrato, visto que, os mesmos diminuem a dor relacionada a osteoartrite, dismenorreia e a dor muscular (HAGHIGHI, M. et al., 2005; WIGLER et al., 2003).

De acordo com Speciali (2010) no tratamento preventivo da enxaqueca, a taxa de resposta ao placebo varia entre 14% e 50% dependente da duração e de como foi realizado o estudo. Já Benedetti (2011) sugere que o placebo pode gerar respostas analgésicas através de alterações bioquímicas e celulares no cérebro dos pacientes que recebem esse tipo de tratamento. Além disso, o que está ligado a essa resposta é a propensão do indivíduo em mudar de comportamento, quando participa de um estudo e é influenciado por fatores cognitivos na percepção da dor, como ansiedade e experiências anteriores (SPECIALI et al., 2010).

Apenas três estudos até o momento avaliaram a eficácia da suplementação de gengibre (MUSTAFA e SRIVASTAVA, 1990; MAGHBOOLI, 2014; CADY, 2005) sem associação a outra erva, no tratamento da migrânea. Mustafa & Srivastava (1990) descreveram um relato de caso em que o consumo de pó de gengibre misturado com água tratou as crises de enxaqueca, de forma aguda e profilática.

Em um ensaio clínico duplo-mascarado, randomizado e controlado, Maghbooli (2014) mostrou que 50mg de sumatriptano no alívio da intensidade da dor em 2h após a medicação foi menos eficaz que 250 mg de gengibre em pó durante a crise de enxaqueca.

Um estudo realizado por Cady (2005) mostrou que pacientes com enxaqueca, ao administrarem um composto com a combinação de gengibre e tanaceto diminuí, em duas horas, as dores de 48% dos pacientes, e 34% citaram uma diminuição dos sintomas. Neste estudo, Cady conclui que o gengibre pode ser utilizado no tratamento precoce da enxaqueca, relatando nenhum efeito colateral.

Entretanto alguns estudos associam vitaminas e hormônios ao gengibre. Por exemplo, Felipe (2010) considerou que produtos alimentares como gengibre e nutrientes como magnésio, vitamina B2 e coenzima Q10 diminuem a intensidade e o número de crises, ou seja, são eficazes na prevenção da enxaqueca.

Martins (2019) observou que os benefícios do gengibre no tratamento profilático da migrânea foi similar ao placebo, associando o cetoprofeno intravenoso no tratamento da crise de migrânea, demonstrando que o uso do gengibre como estratégia terapêutica complementar na crise da migrânea foi capaz de aliviar a cefaleia e antecipar a resposta ao medicamento.

No presente estudo, uma possível hipótese para os pacientes não relatarem redução das dores na enxaqueca, pode ser devido ao fato da maioria deles serem da área da saúde, os quais, encontram-se em situação de extremo nível de estresse e cansaço físico e mental devido ao momento atual pandêmico (Covid-19). Muitos trabalham em outros hospitais, estão sempre cansados, e a exaustão física e emocional surge podendo levar a um aumento das dores.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, conclui-se que o gengibre não apresentou diferenças significativas quando comparado ao placebo, na profilaxia da enxaqueca em trabalhadores de saúde.

Desta forma, os dados obtidos neste artigo não sustentam, a priori, o uso terapêutico do gengibre na profilaxia da enxaqueca, porém, considerando a complexidade da fisiopatologia da enxaqueca e os inúmeros fatores etiológicos que contribuem para o desenvolvimento e gravidade da doença, é fundamental que novos estudos sejam desenvolvidos, com número maior de pacientes, com maior controle sobre o uso de outros medicamentos e demais variáveis, que conforme demonstrado no presente estudo, interferem de sobremaneira no resultado final encontrado.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, B. et al. A Review on Pharmacological Properties of Zingerone (4- (4-Hydroxy-3-methoxyphenyl) -2-butanone), 2015.
- AKRAM M. et al. Zingiber officinale Roscoe (A Medicinal Plant). Pakistan Journal of Nutrition. Paquistão, 2011.
- ANDRADE, Ellen Tatiana Santos De et al. **A fitoterapia como recurso terapêutico da enxaqueca**. Anais CONGREPICS... Campina Grande: Realize Editora, 2017.
- ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. Rev. Saúde Pública [online]. 2016, vol.50, suppl.2, 13s.
- BAPTISTA, C. M. M. et al. Cefaleia no Antigo Egito. Migrêneas Cefaleias. São Paulo: SP, v. 6, n. 2, p. 53-55, abr. 2003.
- BENZIE, I. F. F.; WACHTEL-GALOR, S. The Amazing and Mighty Ginger. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2. ed. Boca Raton (FL): CRC Press, cap.7, 2011.
- BERTOLUCCI P. H, FERRAZ H. B, FÉLIX E. P. V, PEDROSO J. L. (Org.). Guia de Neurologia. 1 ed. Barueri: Editora Manole, 2011.
- BRASIL. Consulta Pública nº 14, de 14 de maio de 2013. Determina a publicação da “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2013.
- BRASIL. Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 2016.
- CADY et al. Gelstat Migraine (sublingually administered feverfew and ginger compound) for acute treatment of migraine when administered during the mild pain phase. **Med Sci Monit** 11(9): PI65–9. 2005.
- CARDOSO ES, ROSSI AAB, PEDRI ECM, BISPO RB, OLIVEIRA UA, SILVA VP. Conhecimento e uso do gengibre por familiares de alunos de duas unidades escolares de Alta Floresta/MT. GAIA SCIENTIA VOL 12(3): 145-154. 2018.
- CARVALHO, D.S.; KOWACS, P.A.: Avaliação da intensidade de dor. Migrêneas cefaléias, v.9, n.4: p.164-168, 2006.
- ESMANHOTTO, B.B. Tipos de dor de cabeça. Sociedade Brasileira De Cefaleia. 2014. Disponível em: < <https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=192>>. Acesso em: 10 agosto 2020.
- FELIPE, M. R.; CAMPOS, A.; VECHI, G.; MARTINS, L. Implicações da alimentação e nutrição e do uso de fitoterápicos na profilaxia e tratamento sintomático da enxaqueca – uma revisão. Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 35, n. 2, p. 165-179, ago. 2010.

FUZER, A. M.; LEE, S.; MOTT, J. D.; COMINETTI, M. R. [10] -Gingerol Reverts Malignant Phenotype of Breast Cancer Cells in 3D Culture. *Journal of cellular biochemistry*, v. 118, n. 9, p. 2693-2699, 2017.

GRANDIS R. A. et al. Avaliação da Atividade Antibacteriana do Gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) e do Maracujá Amarelo (*Passiflora edulis* Sims). *Rev Ciênc Farmac Básic e Aplic*. Vol. 36. 2015. n1: 77 – 82.

GRZANNA, R., LINDMARK, L., FRONDOZA, CG. Ginger – an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J Med Food* 2005; 8: 125–132.

HA, S. K. et al. 6-Shogaol, a ginger product, modulates neuroinflammation: a new approach to neuroprotection. *Neuropharmacology*, v. 63, n. 2, p. 211-23, Aug 2012.

HAGHIGHI, M. Comparing the effects of ginger (*Zingiber Officinale*) extract and Ibuprofen on patients with osteoarthritis. *Arch Iranian Med*, v. 8, n. 4, p. 267-271, 2005.

HEADACHES, Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) “The International Classification of Headache Disorders,” *Cephalalgia*, pp. 629-808, 2013.

LENZONI AM. Cefaleia, Enxaqueca, dor de cabeça crônica: cura, mito ou realidade? A dor silenciosa do isolamento. In: *Anais do Encontro Paranaense, Congresso Brasileiro de Psicoterapias corporais*, XIV, IX, 2009. Curitiba, Centro Reichiano, 2009.

LI, F. et al. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of 1-dehydro- [6]- gingerdione, 6-shogaol, 6-dehydroshogaol and hexahydrocurcumin. *Food Chem*, v. 135, n. 2, p. 332-7, Nov. 15 2012.

LIPTON, R. B. et al. Why headache treatment fails. *Neurology*, v. 60, n. 7, p. 1064-70, Apr 08 2003.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas*. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

MAGHBOOLI, M. et al. Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. *Phytother Res*, v. 28, n. 3, p. 412-5, Mar 2014.

MARTINS, L. B., RODRIGUES, A, RODRIGUES, D. F., et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) addition in migraine acute treatment. *Cephalalgia* 2019; 39: 68–76.

MEDEIROS, R.; MONCADA, M. Estudo da aplicação na área da saúde do gengibre, sua caracterização química. *Dissertação para obtenção do grau de Mestre no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz*. Pág. 23-54, 2017.

MERCANTE, J. P. P.; BERNIK, M. A.; ZUKERMANGUENDLER, V.; ZUKERMAN, E.; KUCZYNSKI, E.; PERES, M. F. P. Comorbidade psiquiátrica diminui a qualidade de vida de pacientes com enxaqueca crônica. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, v. 65, n. 3B, p. 880-884, 2007.

MUSTAFA, T., SRIVASTAVA, K. C. Ginger (*Zingiber officinale*) in migraine headache. *J Ethnopharmacol* 1990; 29: 267–273.

NICÁCIO, GLS, et al. Breve revisão sobre as propriedades fitoterápicas do *Zingiber officinale* Roscoe – o gengibre. *Sinapse Múltipla*, 7(2), dez., 2018; 74-80.

NITRINI R., BACHESCHI L. A. *A Neurologia que Todo Médico Deve Saber*. São Paulo: Atheneu; 2003.

PAHIM, L.; MENEZES, A.; LIMA, R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. *Revista De Saude Publica - REV SAUDE PUBL*. 2006

PEREIRA KS, VILAR DA, CONFESSOR MA, VILAR MSA. Avaliação farmacognóstica e da atividade antimicrobiana in vitro do extrato hidroalcoólico do *Zingiber officinale* (gengibre) frente ao *Streptococcus pyogenes*. Faculdade De Ciências Médicas De Campina Grande/PB. 2013; Pág. 2 – 8.

PORTO, Dagma Rocha de Araújo. CAMPOS, Audinea Diirr Gomes. ZAMPRONHO, Karoline Silva. **A Fitoterapia Como Prática Integrativa Nos Sistemas De Saúde Proporcionando Qualidade De Vida Para A Sociedade**. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 06, Ed. 03, Vol. 13, pp. 05-18. Março de 2021.

RAHMANI AH; SHABRMI FM; ALY SM. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *Int. J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2014; 6: 125–136.

RODRIGUES, ML; LIRA, R. K. Perfil Fitoquímico e Biológico do Extrato Hidroalcoólico dos Rizomas do Gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe). *Revista de Saúde e Biologia*, Paraná, v. 8, n. 1, p. 44-52, 2013.

SACKS, O. Migraine. In: ePub ebook online. University of California Press Berkeley, Los Angeles, Oxford: Amazon. Traduzido por: Laura Teixeira Motta, 2009. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=X4luPiGW140C&printsec=frontcover&hl=ptBR#v=onepage&q&f=false>> Acesso em: 21 março 2020.

SILVA JÚNIOR. et al. Frequência dos tipos de cefaleia no centro de atendimento terciário do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, Elsevier. Belo Horizonte: MG. v. 58, n. 6, p. 709-713, 2016.

SILVA, A; MARTINS, H.; SILVA, M. V. S.; ANDRADE, M. A.; MAUES, C.; ABREU, E.; TOMAZ, J.; AZONSIVO, R.; SILVA, G. Propriedades Terapêuticas (*Zingiber officinale* R.). Portal de Plantas Medicinais e Fitoterápicas - Boletim Fitoterápico Gengibre (*Zingiber officinale* R.), Pará, v. 1, ed. 1, 2017

SILVA, N.S. Tudo que é natural não faz mal? Investigação sobre o uso de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos por idosos, na cidade de Iapu - Leste de Minas Gerais. *Única Cadernos Acadêmicos*, São Paulo, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CEFALEIA, Inova Web, 06 Julho 2016. Disponível em: <<https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=2.>> [Acesso em 12 março 2021].

SOUSA Luciane Santos; SILVA Ícaro Ribeiro Cazumbá; ASSIS Denilson Jesus; PASCOAL Diego Roberto Cunha; DRUZIAN Janice Izabel. Estudo prospectivo sobre as propriedades terapêuticas do *Zingiber officinale* (gengibre) com ênfase na ação antimicrobiana. *Rev GEINTEC*, vol. 3: 427 – 436. 2013.

SOUZA, N.E. et al. Cefaleia: migrânea e qualidade de vida. *Revista de Saúde, Vassouras*, v. 06, n. 02, p. 23-26, jul. /Dez, 2015.

SPECIALI, J. G.; PERES, M.; BIGAL, M. E. Migraine treatment and placebo effect. *Expert Rev. Neurother*, v. 10, n. 3, p. 413-9, Mar 2010.

STEFANE T., NAPOLEÃO AA., SOUSA FAEF., HORTENSE P. Influência de tratamentos para enxaqueca na qualidade de vida: revisão integrativa de literatura. **Revista brasileira de enfermagem**, 2012; 65(2): 353-360.

SUN-EDELSTEIN, C, MAUSKOP, A. Alternative headache treatments: Nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache* 2011; 51: 469–483.

WIGLER, I. et al. The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage*, v. 11, n. 11, p. 783-9, Nov. 2003.

YARNELL, E.; ABASCAL, K. Bot. Med. Headache Alternat. Complem. Therapies., v. 3, n. 13, p. 148-152, 2007

ZICK, S. M. et al. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6- shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 17, n. 8, p. 1930-6, Aug 2008.

NORMAS DA REVISTA

Orientações Gerais

O artigo deve ser redigido em português;

Deverá possuir Título, Resumo e Palavras-chave em Português e em Língua Estrangeira;

Com no máximo de cinco autores, já contando o orientador;

1 NORMAS GRÁFICAS PARA ARTIGO

Deve ser escrito no formato Word, digitado em papel A4 (tamanho 21 cm x 29,70 cm), com margens superior de 3 cm, esquerda, direita e inferior de 2 cm, paginados, parágrafo justificado com recuo de 1 cm na primeira linha, fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento 1,5 em todo o corpo do artigo (o template já apresenta todas essas configurações);

O resumo, autoria, credenciais dos autores, citações diretas superiores a 3 (três) linhas, ilustrações e tabelas que devem obedecer às normas gráficas para citação da ABNT e serem formatados com espaço entre linhas simples e fonte 10 (o template já apresenta todas essas configurações).

2 ELEMENTOS PRÉ-TEXTUAIS

Título e subtítulo do trabalho: deve constar no topo da página, em letras maiúsculas, centralizado, fonte Times New Roman, tamanho 12 e em negrito. Após o título, deixar uma linha em branco seguido do restante do trabalho;

Nome dos autores: autor principal seguido de coautores. Autor e coautores devem obedecer a sequência, Sobrenome (todas maiúsculas) seguido dos pré-nomes (Minúsculo). Exemplo: SILVA, João de Abreu;

Credenciais dos autores: Qualificação do (s) autor (es) e e-mail para contato que deve ser incluído no rodapé da página;

Resumo: deve-se deixar uma linha em branco para iniciar seu conteúdo em único parágrafo. Elemento obrigatório, constituído de uma sequência de frases concisas e objetivas e não de uma simples enumeração de tópicos, contendo, no mínimo 100 e, no máximo, 250 palavras;

Palavras-chave: Após o resumo, escrever o termo Palavras-chave em fonte 8, Times New Roman. Em seguida listar no mínimo 3 (três) e no máximo 5 (cinco) palavras-chave, separadas por ponto. Essas devem identificar a área do artigo e sintetizar sua temática;

Deve-se pular uma linha e fazer o mesmo para Título, Resumo e Palavras-Chave em Língua Estrangeira, todos com fonte Times New Roman 10.

3 TEXTO PRINCIPAL

O trabalho deve conter:

1 INTRODUÇÃO

2 METODOLOGIA

3 REFERENCIAL TEÓRICO OU REVISÃO DE LITERATURA

4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

REFERÊNCIAS

4 ORIENTAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DA INTRODUÇÃO

A introdução do artigo deve conter elementos essenciais a uma plena compreensão do texto. Sugere-se que os autores iniciem o texto com uma breve CONTEXTUALIZAÇÃO do assunto e após apresentem o PROBLEMA que será investigado, os OBJETIVOS, bem como, a JUSTIFICATIVA. Ao final da introdução recomenda-se que seja realizada uma apresentação sucinta da estrutura geral do artigo de modo a permitir que o leitor compreenda como o assunto será abordado a partir de então.

Sendo o artigo um ensaio teórico, na introdução o autor deverá informar que se trata de um ensaio teórico/pesquisa bibliográfica.

5 ORIENTAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DO REFERENCIAL TEÓRICO OU REVISÃO DE LITERATURA

O referencial teórico ou revisão de literatura deveria contemplar: (a) eixos teóricos essenciais para elucidar o problema de pesquisa; (b) base conceitual a compreensão dos processos subjacentes à situação problema; (c) evolução do tema; (d) conceituação; e (e) revisão dos estudos empíricos relacionados ao tema investigado.

6 ORIENTAÇÕES SOBRE AS CITAÇÕES (gerais)

Transcrição literal do texto (citações diretas) de outro (s) autor (es) com até TRÊS (3) linhas deverão ser escritas normalmente dentro do texto, entre aspas, e com indicação da fonte em sistema Autor/Data.

Exemplo:

“O New Deal (Novo Ideal[1]) foi um programa econômico adotado por Franklin Delano Roosevelt, então presidente dos Estados Unidos, que visava basicamente combater os efeitos da Grande Depressão. ” (MADUREIRA, 2011, p. 75)

Madureira (2011, p. 75) afirma que: “O New Deal (Novo Ideal) foi um programa econômico adotado por Franklin Delano Roosevelt, então presidente dos Estados Unidos, que visava basicamente combater os efeitos da Grande Depressão. ”

Citações diretas longas, com mais de Três (3) linhas deverão ser digitadas em Fonte 8, espaçamento simples, sem aspas, separado do texto por um espaço simples e recuo de 4 cm.

Exemplo:

O contexto em que Keynes apresentou sua Teoria Geral é um período marcado pela descrença no Laissez-faire. Período este, logo após a crise de 29, que deixou arrasada a Economia Americana, e arrastou com ela, boa parte das economias de outros países. O modelo Neoclássico, que por muitos anos teve a sua teoria baseada na intervenção mínima do Estado na economia como dominante, entrou em decadência, por não conseguir explicar os novos acontecimentos da economia mundial, com base na lei de Say. (MADUREIRA, 2011, p. 73)

As citações indiretas (parafraseadas) aparecem em forma normal textual e sem aspas. A fonte de onde foi retirada a informação deverá ser indicada sem o número de página.

7 ILUSTRAÇÕES

De acordo com a ABNT NBR 14724:2011, qualquer que seja o tipo de ilustração, sua identificação aparece na parte superior, precedida da palavra designativa (desenho, esquema, fluxograma, fotografia, gráfico, mapa, organograma, planta, quadro, retrato, figura, imagem, entre outros), seguida de seu número de ordem de ocorrência no texto, em algarismos arábicos, travessão e do respectivo título. Após a ilustração, na parte inferior, indicar a fonte consultada (elemento obrigatório), mesmo que seja produção do próprio autor, legenda, notas e outras informações necessárias à sua compreensão (se houver). A ilustração deve ser citada no texto e inserida o mais próximo do trecho a que se refere.

8 FORMATAÇÃO DE TÍTULOS E SUBTÍTULOS DAS SEÇÕES

Devem ter numeração progressiva, conforme ABNT NBR6024:2012, e alinhamento à margem esquerda, sem utilizar ponto, hífen, travessão ou qualquer outro sinal após o indicativo da seção ou de seu título.

Exemplo de formatação das seções/títulos:

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SUBITEM DO REFERENCIAL TEÓRICO (SE HOUVER)

2.1.1 Tópico do subitem (se houver)

3 METODOLOGIA

3.1 SUBITEM DA METODOLOGIA (SE HOUVER)

3.1.1 Tópico do subitem (se houver)

9 REFERÊNCIAS

Devem observar as regras da ABNT NBR 6023/2002. São apresentadas em ordem alfabética, espaço entrelinhas simples, alinhamento esquerdo e letra tamanho 10, separadas por uma linha em branco entre cada obra. Atenção: Listar somente as obras efetivamente citadas no artigo.