

Efetividade do gengibre na redução de níveis metabólicos de pessoas com diabetes: ensaio clínico randomizado*

Gerdane Celene Nunes Carvalho¹

 <https://orcid.org/0000-0001-9625-7617>

José Claudio Garcia Lira-Neto^{2,3}

 <https://orcid.org/0000-0003-2777-1406>

Márcio Flávio Moura de Araújo⁴

 <https://orcid.org/0000-0001-8832-8323>

Roberto Wagner Júnior Freire de Freitas⁴

 <https://orcid.org/0000-0001-9295-1177>

Maria Lúcia Zanetti⁵

 <https://orcid.org/0000-0003-1656-6626>

Marta Maria Coelho Damasceno²

 <https://orcid.org/0000-0003-4461-0145>

Objetivo: avaliar a efetividade do gengibre (*Zingiber officinale*) na redução de níveis glicêmicos e lipídicos de pessoas com diabetes tipo 2. **Método:** ensaio clínico randomizado, duplo cego, conduzido com pessoas com diabetes tipo 2, em unidades de atenção primária à saúde. Foram incluídos no estudo indivíduos com idade entre 20 e 80 anos, em uso de antidiabéticos orais e com valores de HbA1c entre 6,0% e 10%. Os participantes foram pareados de 1:1, alocados em dois grupos distintos e randomizados em blocos, com base nos valores de HbA1c. No grupo experimental os participantes usaram 1,2g de gengibre, e no grupo controle 1,2g de placebo, diariamente, durante 90 dias. Os desfechos primários foram a redução da glicemia venosa de jejum e HbA1c, e os secundários a redução dos lipídicos e HOMA-IR. 103 pessoas concluíram o estudo, encontrando-se 47 no grupo experimental e 56 no grupo controle. **Resultados:** os participantes do grupo experimental apresentaram melhor redução dos valores de glicemia e colesterol total, em comparação com o grupo controle. **Conclusão:** o uso do gengibre pode auxiliar o tratamento das pessoas com a diabetes, e os dados dão suporte para a inserção desse fitoterápico na prática clínica dos enfermeiros. RBR-2rt2wy

Descritores: Gengibre; Diabetes Mellitus, Tipo 2; Glicemia; Lipídeos; Ensaio Clínico; Placebo.

* Artigo extraído da tese de doutorado "Efeito do gengibre (*zingiber officinale*) no controle glicêmico e lipêmico de pessoas com diabetes tipo 2: ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo", apresentada à Universidade Federal do Ceará, Departamento de Enfermagem, Fortaleza, CE, Brasil. Apoio Financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Processo 310496/2017-9, Brasil.

¹ Universidade Estadual do Piauí, Departamento de Enfermagem, Picos, PI, Brasil.

² Universidade Federal do Ceará, Departamento de Enfermagem, Fortaleza, CE, Brasil.

³ Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

⁴ Fundação Oswaldo Cruz, Saúde Pública, Eusébio, CE, Brasil.

⁵ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Como citar este artigo

Carvalho GCN, Lira-Neto JCG, Araújo MFM, Freitas RWJF, Zanetti ML, Damasceno MMC. Effectiveness of ginger in reducing metabolic levels in people with diabetes: a randomized clinical trial. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2020;28:e3369.

[Access _____]; Available in: _____ . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.3870.3369>.

mês dia ano

URL

Introdução

O controle do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem sido um dos principais desafios para profissionais de saúde, pesquisadores e pessoas com a doença⁽¹⁾. Fatores como a inércia clínica e a falta de adesão ao regime terapêutico prescrito surgem como fortes obstáculos no tratamento da enfermidade, levando a desregulações metabólicas importantes⁽²⁻⁴⁾.

Por conta disso, em todo o mundo vem aumentando o interesse em pesquisas envolvendo o uso de práticas complementares. Este interesse deve-se a fatores como a busca de afinidades pelo uso de produtos naturais; o alto preço da assistência médica privada, junto ao custo elevado dos medicamentos; precariedade da assistência pública, e; a tentativa de mitigar complicações ligadas a doenças crônicas, como o DM2⁽⁵⁻⁹⁾. Nessa direção, o gengibre surge como um adjuvante promissor para o tratamento do DM2, atuando, principalmente, na regulação do metabolismo lipídico, no aprimoramento de atividades anti-inflamatórias e na modulação da secreção e resposta de insulina, com eventos adversos mínimos e resultados cada vez mais eficazes⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Diante do exposto, estabeleceu-se como hipótese que o uso do gengibre é eficaz na diminuição de biomarcadores glicêmicos e lipídicos em pessoas com DM2, em comparação com um placebo. Todavia, estudos que analisam o efeito do gengibre no tratamento de pessoas com DM2 ainda são escassos e até o momento não foram encontradas publicações sobre o tema no Brasil, indicando a necessidade de maiores evidências para legitimar e subsidiar a inserção desse produto na prática clínica de profissionais de saúde, principalmente, na Atenção Primária à Saúde, como forma de facilitar o controle do DM2⁽¹²⁻¹³⁾. O objetivo desse estudo foi avaliar a efetividade do gengibre (*Zingiber officinale*) na redução de níveis glicêmicos e lipídicos de pessoas com DM2.

Método

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo e em grupo paralelo (1:1), conduzido no período de dezembro de 2017 a junho de 2018, em Unidades de Atenção Primária à Saúde (UAPS), em Picos, na região do Vale do Rio Guaribas, no estado de Piauí, Brasil, com pessoas diagnosticadas com DM2. As UAPS foram escolhidas de modo aleatório, por meio de um sorteio. Participaram do sorteio as unidades que estivessem funcionando, pelo menos, nos turnos da manhã e da tarde, e que tivessem pessoas cadastradas e acompanhadas com diagnósticos de DM2.

Foram incluídas no estudo pessoas com diagnóstico de DM2 há, pelo menos, dois anos, com idade entre 20

e 80 anos, com as funções cognitivas preservadas – de acordo com o Miniexame do Estado Mental (MEEM)⁽¹⁴⁾, em tratamento com antidiabéticos orais e hemoglobina glicada (HbA1c) entre 6,0% e 10,0% no *baseline*. O ponto de corte estabelecido para a HbA1c se justifica, pois com valores abaixo de 6,0% as pessoas com DM2 já possuem um bom controle desse biomarcador; e acima de 10,0%, estas já possuiriam desregulações importantes, inviabilizando a aplicação da pesquisa⁽¹⁵⁾.

Por sua vez, os critérios de exclusão utilizados foram: pessoas em uso de álcool ou tabaco, em uso de algum produto natural para controle do diabetes, em insulino terapia, com presença de alterações crônicas (cardiovascular, hepática, renais, gástricas ou transtornos mentais diagnosticados), gestantes ou mulheres em lactação. As alterações crônicas e o transtorno mental foram avaliados através de informações dadas pelos próprios indivíduos, durante a avaliação dos critérios de elegibilidade, e confirmadas com os profissionais de saúde da UAPS na qual eram acompanhados. As pessoas poderiam ser descontinuadas do estudo se apresentassem algum evento adverso. Todos os dados foram previamente checados durante as consultas de enfermagem.

O estudo teve como desfecho primário a redução dos níveis glicêmicos (glicemia de jejum e HbA1c) de pessoas com DM2, e como desfechos secundários a redução dos níveis lipídicos (colesterol total, triglicérides, LDL-colesterol e HDL-colesterol) e a variação do índice HOMA-IR. Em Picos não havia registros sobre o número de pessoas com DM2 e valores de HbA1c entre 6,0% e 10,0%, acompanhados em UAPS. Portanto, a amostra foi calculada através da diferença média entre dois grupos por meio do *software* G*Power 3.1.9.2, fixando-se um nível de significância de 5% e um poder de teste de 80%, com base em um estudo prévio⁽¹⁶⁻¹⁷⁾, resultando na necessidade de contemplar 102 pessoas. No entanto, ao se considerar possíveis perdas, foi acrescido um percentual de 40%.

O recrutamento ocorreu entre dezembro de 2017 e fevereiro de 2018, em sete UAPS da zona urbana da cidade. No total, 229 pessoas foram recrutadas, e destas, 85 foram excluídas após a aplicação dos critérios de elegibilidade (24 não tinham HbA1c entre 6,0% e 10,0%; 15 faziam uso de álcool; 11 não utilizavam antidiabéticos orais; 10 faziam uso de tabaco; nove utilizavam insulina; nove tinham problemas cardiovasculares severos; sete possuíam alguma deficiência renal).

Para o recrutamento, uma equipe previamente treinada pelo pesquisador principal fez reuniões com enfermeiros, médicos, técnicos em enfermagem e agentes comunitários de saúde para explicar o objetivo do estudo. Foram entregues cartas convites e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos

agentes comunitários de saúde para que eles pudessem repassar aos potenciais participantes da pesquisa, dando-lhes tempo de ler e elaborar questionamentos sobre a pesquisa. Orientações foram dadas às pessoas para que o TCLE só fosse assinado após a leitura pelo pesquisador, e quando tivessem certeza de que gostariam de participar do estudo.

A sequência de randomização foi criada usando um *software* de computador e estratificada por UAPS, com uma alocação de 1:1 em grupos paralelos, usando tamanhos de blocos aleatórios de seis pessoas, com base nos valores de HbA1c. Assim, cada pessoa foi apontada para participar de um grupo com base na casualidade, com idêntica chance de ser alocado em um dos grupos de comparação.

A sequência de alocação foi realizada por dois membros do grupo de pesquisa que não participaram diretamente da coleta de dados. Esses pesquisadores foram responsáveis por randomizar os participantes em blocos, preparar os frascos e numerá-los. Assim, o investigador principal e os participantes foram cegados durante a intervenção. No entanto, o estatístico tinha total conhecimento da alocação e identificação dos participantes. Para a randomização foi gerada uma lista numérica, onde a sequência de números pares correspondia ao Grupo Experimental (GE), e a sequência de números ímpares ao Grupo Controle (GC). O grupo em que cada pessoa fazia parte só foi revelado para o pesquisador principal após a análise dos dados.

No GE, cada participante recebeu um frasco contendo 60 cápsulas de gengibre (*Zingiber officinale*), por mês, durante três meses. Cada cápsula continha 600 mg de gengibre em pó. Já os participantes do GC receberam um frasco contendo 60 cápsulas de placebo (celulose microcristalina), por mês, durante três meses. Cada cápsula continha 600 mg de celulose microcristalina em pó. Tanto o GE como o GC foram instruídos a tomar duas cápsulas por dia, sendo uma 30 minutos antes do café da manhã e outra 30 minutos antes do almoço. Todos os participantes foram instruídos a fazer uso dos respectivos produtos durante 90 dias. Tanto as cápsulas quanto os frascos de gengibre e placebo eram iguais (com o intuito de mitigar a contaminação dos investigados), e continham rótulo com informações sobre a posologia, data de validade do produto (superior ao prazo de intervenção), e a data de retorno. Cada frasco foi numerado para facilitar o processo de randomização dos participantes. A entrega de um novo frasco contendo cápsulas de gengibre ou de placebo era feita em intervalos de 25 a 29 dias. Ligações telefônicas foram realizadas para lembrar os participantes de buscarem um novo frasco na UAPS em que eram acompanhados.

Para produção do gengibre a ser encapsulado, foi utilizado o rizoma, processado na forma de pó e o

produto final foi o gengibre extrato seco 0,1%. Para obtenção da matéria-prima foi realizada uma extração com água como solvente e amido como excipiente. A secagem foi feita por *spray dryer*. Quanto aos aspectos físicos, a concentração do extrato em água foi de 33,51% e de álcool 0,89%. A dosagem foi de 0,36% para gingeróis totais (6-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol). Além do teste físico-químico realizado pelo fabricante, foi realizado o microbiológico, com valores dentro da normalidade para contagem de bactérias, fungos e leveduras, e o teste de pureza com contagem de metais pesados, como chumbo, cobre e antimônio.

O gengibre tem uso autorizado no Brasil e compõe as pesquisas isentas de autorização. Não se aplica, portanto, o conceito de "Acesso ao Patrimônio Genético" disponível na Medida Provisória nº 2186-16/2001. Vale lembrar que essa especiaria, apesar de ser originária da ilha de Java, Índia e China, tem seu uso bastante difundido nas regiões tropicais do mundo.

Após a aquisição do pó do gengibre extrato seco 0,1% (Gemini Indústria de Insumos Farmacêuticos Ltda.) a pesagem, o encapsulamento e a repetição dos testes de controle de qualidade, como físico-químico, foram realizados em uma farmácia de manipulação que possui o selo verde de qualidade, o selo de excelência em *franchising* e a Diplomação Sinamm. A pesagem foi computadorizada em balança analítica.

Tanto o gengibre quanto o placebo foram preparados por um laboratório privado, certificado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de acordo com as normativas nacionais de preparação de fármacos. Durante e após a preparação, os pesquisadores contaram com a assistência de farmacêuticos associados à Universidade Federal do Piauí.

Todos os participantes foram incentivados a continuar tomando os medicamentos de rotina, de acordo com as recomendações médicas, e a permanecer com os mesmos hábitos alimentares e de exercício físico durante a intervenção. Também foram informados dos riscos e benefícios do estudo, e os participantes estavam cientes de que poderiam deixar a pesquisa a qualquer momento e por qualquer razão, sem prejuízo no tratamento de saúde ofertado pela UAPS. Todas essas informações foram estendidas aos familiares e/ou cuidadores dos participantes.

Após o recrutamento, avaliação dos critérios de elegibilidade e aceitação das pessoas para fazer parte do estudo, os pesquisadores agendaram uma data para iniciar a coleta de dados. A coleta foi dividida em duas etapas. Na primeira, os participantes receberam instruções sobre o estudo e tiveram coletados dados socioeconômicos, clínicos e laboratoriais. Para a tomada dos dados, foi utilizado um questionário contendo

variáveis socioeconômicas (gênero, cor da pele, nível educacional, anos de estudo, estado civil, ocupação e renda), variáveis clínicas (valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica, tempo de diagnóstico com DM2, episódios de hipoglicemia e hiperglicemia nos últimos 30 dias antes do início da intervenção, frequência de acompanhamento na UAPS e prática de exercício físico), e variáveis laboratoriais [glicemia venosa de jejum (GVJ), HbA1c, colesterol de baixa densidade (LDL), colesterol de alta densidade (HDL), colesterol total (CT), triglicérides (TG) e índice HOMA-IR]. Para mensurar a adesão, foram utilizados os testes de Morisky e Green ampliado e Batalla-Martinez. Por serem autorreferidas, as informações prestadas durante a coleta de dados nas UAPS poderiam apresentar viés de resposta.

A pressão arterial (PA) foi mensurada três vezes e, após isso, foi estabelecido o valor da média. Os valores de referência utilizados estão de acordo com a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial⁽¹⁸⁾. Os dados laboratoriais corresponderam aos valores estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes⁽¹⁵⁾, e a V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose⁽¹⁹⁾. Amostras de sangue (10 mL) foram tomadas após 10 a 12 horas de jejum. As amostras foram centrifugadas à temperatura ambiente, a 3000 rpm por 10 minutos, para separar o soro das células sanguíneas. GVJ, TG, CT, LDL, HDL e HbA1c foram determinados pelo método colorimétrico enzimático com kits comercialmente disponíveis (Pars Azmun Co., Tehran, Irã) em um analisador automatizado (Abbott, modelo Alcyon 300, Abbott Park, IL, EUA). Por sua vez, para o HOMA-IR, calculado multiplicando-se a glicemia pela insulina ($\mu\text{UI/mL}$), ambas em jejum, e dividindo-se por 22,5, o ponto de corte estabelecido foi de 2,5⁽²⁰⁻²¹⁾.

A venopunção, manipulação e análise das amostras biológicas foram realizadas por profissionais treinados e a análise foi conduzida em um laboratório de análises clínicas com selo de qualidade da CONTROLLAB, intermediado pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, e o selo de qualidade do Programa Nacional de Controle de Qualidade.

Aos participantes faltosos, uma ligação telefônica ou visita domiciliar foi realizada para recrutá-los e agendar novas datas para participação. No período de acompanhamento, os participantes receberam uma chamada telefônica por mês para lembrá-los sobre a importância da adesão medicamentosa, assim como para que o pesquisador principal pudesse registrar eventos

adversos. Três meses depois da entrega do primeiro frasco contendo cápsulas de gengibre ou placebo, os participantes tiveram coletadas informações referentes às variáveis clínicas e laboratoriais, novamente.

Nessa pesquisa, 142 foram randomizados, sendo 72 no GE e 72 no GC. No entanto, apenas 103 pessoas concluíram todo o tratamento (Figura 1). O motivo das perdas esteve ligado aos fatores de descontinuidade, *outlier* ou adesão à intervenção inferior a 80%. Os eventos adversos apresentados foram: diarreia ($n=01$) e desconforto gastrointestinal ($n=01$).

Os dados foram analisados por protocolo. Para as variáveis contínuas, os dados foram apresentados em média e desvio-padrão ou mediana, mínimo e máximo. Nas variáveis categóricas os dados foram expostos em frequência e taxa de prevalência de modo a investigar associações entre fatores de risco e doença. Na análise das características dos grupos foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Para verificação do comportamento das variáveis numéricas, nos dois momentos, utilizou-se o teste de Wilcoxon. Adotou-se um nível de significância de 5%. Nestes casos, a normalidade e homocedasticidade das variáveis foram observadas através dos testes de Kolmogorov-Sminov e Levene, respectivamente. Com base nisto, a escolha de cada teste considerou as características das variáveis.

Na investigação de associação entre as variáveis utilizou-se teste Qui-Quadrado de Pearson e teste Exato de Fisher para variáveis categóricas. Os dados foram duplamente digitados, por diferentes membros do grupo de pesquisa. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 22.0 (USA) e software R 3.3.1.

No caso das variâncias com significância estatística, realizamos análise multivariada (regressão linear ou multinomial, conforme o caso) para determinação da relação casual entre fatores preditores e desfechos bioquímicos sob estudo.

O estudo foi conduzido em consonância com as Resoluções n. 466/12 e 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade Estadual do Piauí sob o n. 2.248.450 (CAAE 71423617.3.0000.5209), e registrado na Rede Brasileira de Ensaios Clínicos (RBR-2rt2wy/TRIAL: U111-1202-1650).

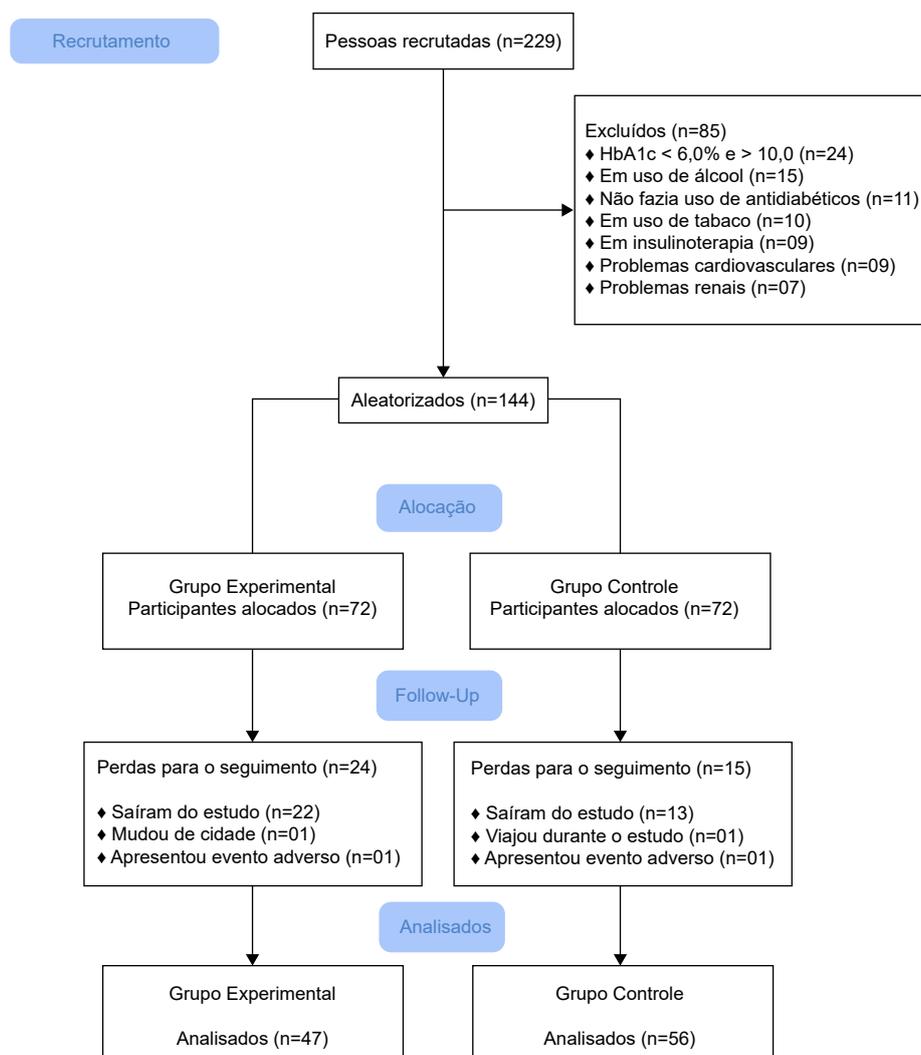


Figura 1 - Fluxograma dos participantes incluídos no estudo. Picos, PI, Brasil, 2018

Resultados

A maioria dos participantes do estudo tinha uma média de idade de 58,64 anos ($DP \pm 11,11$), era do sexo feminino (69,9%), de cor parda (54,4%), sendo aposentados ou desempregados (61,2%), casados/união estável (60,2%), com média de nove anos de estudo (43,7%), e uma renda mensal igual ou inferior a um salário mínimo (52,4%) – considerando os valores de 2018 (R\$ 954,00/USD\$ 243,00).

Também foi possível identificar que a maioria dos participantes tinha de dois a cinco anos de diagnóstico (40,8%), era acompanhada por médicos e enfermeiros de forma trimestral (43,7%), e realizava a maioria dos exames de acompanhamento cerca de duas vezes por ano.

Com exceção da pressão arterial diastólica, os grupos eram homogêneos em relação às variáveis: tempo de diabetes, presença de hipertensão arterial, acompanhamento nas UAPS, exercício físico, hipoglicemia, hiperglicemia e pressão arterial sistólica, antes da intervenção (Tabela 1).

Tabela 1 – Caracterização dos participantes com DM2 de acordo com as variáveis clínicas. Picos, PI, Brasil, 2018

Variáveis	Total (n= 103)	Grupo Controle (n= 56)	Grupo experimental (n= 47)	p
Tempo de diabetes				0,670*
2 a 5 anos	42 (40,8%)	22 (39,3%)	20 (42,6%)	
5 a 10 anos	33 (32,0%)	20 (35,7%)	13 (27,7%)	
> 10 anos	28 (27,2%)	14 (25,0%)	14 (29,8%)	
Hipertensão				0,274*
Sim	62 (60,2%)	31 (55,4%)	31 (66%)	
Não	41 (39,8%)	25 (44,6%)	16 (34%)	

(Continua...)

Tabela 1 – Continuação

Variáveis	Total (n= 103)	Grupo Controle (n= 56)	Grupo experimental (n= 47)	p
Acompanhamento na UAPS				0,558 [*]
Mensal	18 (17,5%)	09 (16,1%)	09 (19,1%)	
Trimestral	45 (43,7%)	28 (50,0%)	17 (36,2%)	
Semestral	26 (25,2%)	12 (21,4%)	14 (29,8%)	
Outros	14 (13,6%)	07 (12,5%)	07 (14,9%)	
Exercício Físico				
Antes da Intervenção	38 (35,9%)	21 (37,5%)	17 (36,2%)	0,889 [*]
Depois da Intervenção	35 (34,0%)	19 (33,9%)	16 (34,0%)	0,990 [*]
Hipoglicemia nos últimos 30 dias				0,623 [*]
Sim	04 (3,9%)	03 (5,4%)	01 (2,1%)	
Não	99 (96,1%)	53 (94,6%)	46 (97,9%)	
Hiperglicemia nos últimos 30 dias				0,081 [†]
Sim	13 (12,6%)	04 (7,1%)	09 (19,1%)	
Não	90 (87,4%)	52 (92,9%)	38 (80,9%)	
Pressão arterial sistólica		0,527 [‡]	0,870 [‡]	
Antes da Intervenção	128,27±17,96	125,02±15,93	131,53±19,99	0,146 [§]
Depois da Intervenção	128,04±16,52	125,32±14,36	130,77±18,69	0,147 [§]
Pressão arterial diastólica		0,955 [‡]	0,066 [‡]	
Antes da Intervenção	78,78±9,18	77,09±8,90	80,47±9,47	0,039 [§]
Depois da Intervenção	76,59±12,10	76,34±9,44	76,85±14,77	0,937 [§]

*Teste Qui-quadrado; †Teste exato de Fisher; ‡Teste de Wilcoxon; §Teste de Mann-Whitney. Intervalo de confiança de 95%

Os grupos experimentais ($p=0,196$) e controle ($p=0,171$) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação à adesão ao protocolo clínico, conforme o teste de Morisky e Green ampliado (Tabela 2).

Na comparação intra e intergrupo das médias glicêmicas e lipídicas, os participantes do GE apresentaram melhores resultados de redução dos níveis de GVJ, HbA1c e CT, em comparação com o GC, no entanto, apenas a GVJ teve atenuação significativa

na análise intragrupos. Também, houve um melhor desfecho nos níveis de HDL do GE, quando comparado com o GC, embora não estatisticamente significante. Os valores de LDL apresentaram um melhor resultado naqueles que receberam um placebo. Já na análise intergrupos, nenhuma variável de desfecho foi significativa. Ressalta-se que os grupos investigados foram homogêneos quanto as variáveis de desfecho (Tabela 3).

Tabela 2 - Adesão ao tratamento farmacológico dos participantes de ambos os grupos. Picos, PI, Brasil, 2018

Variáveis	Total (n= 103)	Grupo controle (n=56)	Grupo experimental (n=47)	p
Morisk e Green Ampliado				
Alta adesão	92 (89,3%)	48 (85,7%)	44 (93,6%)	0,196 [*]
Média adesão	11 (10,7%)	08 (14,3%)	03 (06,4%)	
Batalla-Martinez				
Aderentes	55 (53,4%)	27 (48,2%)	28 (59,6%)	0,171 [†]
Não aderentes	48 (45,6%)	29 (51,8%)	19 (40,4%)	

*Teste exato de Fisher; †Teste Qui-quadrado de Pearson; Intervalo de confiança de 95%

Tabela 3 – Comparação intra e intergrupo das médias glicêmicas e lipídicas dos participantes. Picos, PI, Brasil, 2018

Variáveis	Antes	Depois	Diferença	p
Glicemia venosa de jejum				
Grupo controle	185,23 ± 74,16	175,98 ± 72,57	- 9,25 ± 48,44	0,041 [†]
Grupo experimental	203,60 ± 88,24	174,05 ± 64,10	- 29,55 ± 53,76	0,001 [†]
p-valor	0,297 [*]	0,931 [*]	0,130 [*]	

(Continua...)

Tabela 3 – Continuação

Variáveis	Antes	Depois	Diferença	p
HbA1c				
Grupo controle	8,36 ± 1,89	8,29 ± 1,86	- 0,06 ± 1,05	0,361 [†]
Grupo experimental	8,40 ± 1,96	8,14 ± 1,81	- 0,26 ± 1,05	0,144 [†]
p-valor	0,853 [‡]	0,721 [‡]	0,765 [‡]	
Colesterol total				
Grupo controle	210,16 ± 57,53	202,07 ± 63,58	- 8,09 ± 75,32	0,040 [†]
Grupo experimental	195,36 ± 46,59	183,74 ± 43,4	-11,62 ± 30,55	0,010 [†]
p-valor	0,160 [†]	0,073 [‡]	0,884 [‡]	
HDL[‡]				
Grupo controle	50,00 ± 11,01	48,88 ± 10,1	- 1,13 ± 11,87	0,516 [†]
Grupo experimental	48,04 ± 11,03	50,30 ± 10,9	2,26 ± 9,03	0,098 [†]
p-valor	0,372 [†]	0,112 [‡]	0,684 [‡]	
LDL[§]				
Grupo controle	126,79 ± 42,81	114,81 ± 57,06	- 11,97 ± 66,15	0,001 [†]
Grupo experimental	114,21 ± 32,08	106,76 ± 28,43	- 7,45 ± 23,12	0,018 [†]
p-valor	0,100 [†]	0,716 [‡]	0,120 [‡]	
Triglicerídeos				
Grupo controle	222,41 ± 130,95	217,71 ± 133,18	- 4,70 ± 92,67	0,712 [†]
Grupo experimental	178,83 ± 94,96	174,19 ± 94,44	- 4,64 ± 62,16	0,958 [†]
p-valor	0,072 [‡]	0,131 [‡]	0,776 [‡]	
HOMA-IR				
Grupo controle	3,01 ± 1,91	3,20 ± 2,10	0,19 ± 1,75	0,563 [†]
Grupo experimental	2,99 ± 2,10	3,21 ± 1,90	0,27 ± 2,27	0,251 [†]
p-valor	0,770 [‡]	0,830 [‡]	0,586 [‡]	

[†]Teste de Mann-Whitney; [‡]Teste de Wilcoxon; [‡]HDL = Colesterol HDL; [§]LDL = Colesterol LDL; Intervalo de confiança 95%

Após ajuste dos desfechos GVJ, CT, HDL e LDL, em ambos os grupos, para variáveis de confundimento detectamos importantes achados. No GC, a variável colesterol total parece ser influenciada pela cor da pele, HAS e acompanhamento na UAPS. Enquanto a variável

HDL, parece ser influenciada pela cor da pele, classe econômica, situação conjugal e HAS. No GE, a GVJ é influenciada pelo tempo de DM2 e acompanhamento na UAPS, e a variável LDL, pelo sexo. Destaca-se que o R² residual deste modelo foi de 53.2% (Tabela 4).

Tabela 4 – Modelo para ajuste dos desfechos glicemia venosa de jejum, colesterol total, HDL, LDL, conforme variáveis de confundimento. Picos, PI, Brasil, 2018

Grupo Controle	GVJ	CT	HDL	LDL	Grupo Experimental	GVJ	CT	HDL	LDL
Constante	0,276	0,022	0,005	0,115	Constante	0,972	0,005	0,049	0,002
Idade [‡]	0,617	0,135	0,052	0,315	Idade	0,190	0,413	0,711	0,283
Sexo [†]	0,578	0,294	0,530	0,342	Sexo	0,380	0,110	0,653	0,036 [‡]
Cor da pele [†]	0,136	0,022 [‡]	0,015 [‡]	0,036	Cor	0,351	0,760	0,727	0,858
Anos de estudo [‡]	0,392	0,777	0,979	0,961	Anos estudo	0,298	0,796	0,274	0,515
Escolaridade [†]	0,467	0,669	0,598	0,777	Escolaridade	0,357	0,900	0,604	0,304
Possui emprego [†]	0,216	0,503	0,402	0,336	Possui emprego	0,836	0,605	0,628	0,831
Renda Mensal [*]	0,104	0,627	0,605	0,399	Renda Mensal	0,453	0,308	0,202	0,140
Classe Econômica [†]	0,240	0,213	0,037 [‡]	0,311	Classe Econômica	0,115	0,928	0,599	0,600
Situação conjugal	0,999	0,322	0,048 [‡]	0,402	Situação conjugal	0,231	0,902	0,581	0,459
Mora com quem [†]	0,594	0,691	0,408	0,915	Mora com quem	0,213	0,219	0,466	0,089
Tempo de DM2 [‡]	0,096	0,502	0,662	0,499	Tempo de DM2	0,009 [‡]	0,970	0,954	0,584
Hipertensão Arterial	0,398	0,013 [‡]	0,040 [‡]	0,038	Hipertensão Arterial	0,066	0,176	0,630	0,191
Acompanhado na UAPS [†]	0,211	0,045 [‡]	0,115	0,151	Acompanhamento na UAPS	0,025 [‡]	0,500	0,509	0,475

^{*}Regressão linear simples; [†]Regressão multinomial; [‡]p < 0,05

Discussão

Os resultados desse estudo demonstraram que o gengibre, em doses de 1,2 g diárias, durante 90 dias, foi efetivo na redução dos valores de GVJ e CT, nas pessoas com DM2, em comparação com um placebo, confirmando parte da hipótese traçada. Entre os participantes do GC, apenas a diminuição dos valores de LDL apresentou-se maior que naqueles do GE. Ressalta-se que a adesão medicamentosa se manteve mais alta nos indivíduos do GE, em ambos os testes utilizados, embora sem significância estatística. Pesquisas que investigaram o efeito do gengibre no tratamento do DM2, em diferentes doses e períodos de intervenção, também mostraram diminuições nos valores de GVJ e CT^(9,11,22-23).

Os participantes do GE tiveram redução de 20,3 mg/dl a mais nos níveis de GVJ do que aqueles do GC. Outras investigações que analisaram o efeito do gengibre na GVJ também indicaram maiores reduções nos grupos que receberam intervenção com o fitoterápico, em relação aos grupos placebo. Tais evidências sugerem que o gengibre tem potencial terapêutico no tratamento do DM2 mau controlado^(9-10,22-25).

Em relação aos níveis de HbA1c, a atenuação dos valores dessa variável foi maior no GE que no GC, embora os resultados não tenham se mostrado estatisticamente significantes. Apesar de a GVJ apresentar relação direta com a HbA1c e ter diminuído no GE, o mesmo parece não ter acontecido com os níveis de HbA1c, o que pode indicar que o gengibre não apresenta um efeito linear durante um longo período de tempo. No entanto, a literatura não é unânime⁽²⁵⁾, e diferentes ensaios clínicos mostraram que o consumo diário de gengibre provoca redução dos valores de HbA1c, quando ofertado em doses maiores^(9,13,17,24). Vale destacar que o nível de adesão e os hábitos de vida dos participantes podem ter influenciado no desfecho dessa variável.

Referente aos desfechos secundários, percebeu-se que houve um aumento na resistência insulínica em ambos os grupos. Tal fato pode ser constatado pela elevação dos valores de HOMA-IR, embora sem significância estatística. Em doses e períodos de intervenção maiores, pesquisadores mostraram que o gengibre contribuiu para diminuir a resistência insulínica em pessoas com DM2, o que é favorável para minimizar complicações ligadas à doença^(10,13,17,26-27).

Particularizando para a análise dos parâmetros lipídicos, quando se investigou a efetividade do gengibre na redução desses biomarcadores, observou-se que apenas os valores de CT e LDL apresentaram diminuição estatisticamente significativa. Contudo, o LDL apresentou maior atenuação entre aqueles que receberam placebo ($p=0,001$).

Com base no modelo de ajuste, é importante destacar o papel do tempo do diabetes e o acompanhamento na UAPS como adjuvantes do efeito do uso gengibre nos

participantes desta pesquisa. Por sua vez, no caso da variável LDL, se faz importante destacar a sua relação com o sexo dos participantes. No Brasil, por exemplo, há dados de pesquisa abrangente que constatou ser as mulheres mais vulneráveis a valores mais elevados para este marcador⁽²⁸⁾.

Uma revisão sistemática que investigou os efeitos do gengibre nos lipídicos de pessoas com diabetes, mostrou que além do CT e LDL, o produto foi capaz de reduzir os níveis de TG, quando em doses de 1 a 3 g/dia⁽²³⁾. Todavia, em nosso estudo, apesar dos valores de TG terem diminuído em relação ao *baseline*, os dados não são estatisticamente significativos. Também, foi analisado se a suplementação do gengibre poderia elevar os níveis de HDL na amostra investigada. Quando aumentado, o HDL auxilia na proteção do aparecimento de doença aterosclerótica na pessoa com diabetes⁽²²⁾. No GE, os resultados mostraram que o HDL aumentou 2,26 mg/dl após os 90 dias de intervenção, embora sem significância estatística.

A avaliação de marcadores lipídicos em pessoas com diabetes se faz importante dadas as complicações provenientes do acúmulo de gordura, tais como a obesidade, a hipertrigliceridemia, a síndrome metabólica, a aterosclerose e demais doenças cardiovasculares. Apesar de apenas parte das variáveis lipídicas investigadas em nosso trabalho terem apresentado diminuição, outros ensaios clínicos validam que o uso suplementar de gengibre é efetivo na redução das faixas lipídicas em pessoas com DM2⁽¹³⁾, ainda que os resultados se mostrem heterogêneos^(9,29). Salienta-se que, nesse estudo, a homogeneidade dos grupos quanto às variáveis socioeconômicas e clínicas minimizou possíveis vieses de informação diferencial e confundimento.

Apesar do R^2 (53,2%) não ter alcançado valor muito elevado no modelo de ajuste, algumas variáveis preditoras mostraram-se estatisticamente significativas quando associadas às variáveis de desfecho. Mesmo assim, ainda é possível tirar conclusões acerca da influência dessas variáveis preditoras nos desfechos estudados.

Este estudo teve como limitações o tempo de intervenção e a dose oferecida. Apesar de grande parte dos estudos existentes o fazerem por 90 dias, mais tempo de seguimento poderia dar luz a desfechos diferentes e possibilitar melhor avaliação do gengibre no tratamento do DM2. Além disso, no Brasil, a dosagem máxima permitida para consumo diário de gengibre é de 1,2 g de extrato seco, o que impossibilitou de se encontrar conclusões mais próximas às demonstradas em pesquisas estrangeiras. Também não é possível generalizar os resultados deste estudo, uma vez que a amostra é limitada a pessoas acompanhadas em UAPS e que vivem em uma cidade do interior do estado do Piauí,

com dieta e hábitos de vida diferentes de indivíduos que moram em grandes centros urbanos.

Ressalta-se que, durante o período de intervenção, apenas dois participantes relataram algum evento adverso, sendo um no GE e outro no GC. Dados de duas revisões sistemáticas foram unânimes quanto à segurança desse produto, e minimizam a ocorrência de toxicidade advinda do uso do gengibre^(13,25).

A partir da nossa observação e interpretação, é possível dizer que o gengibre apresenta potencialidade terapêutica para ser utilizado no tratamento do DM2, aumentando as chances de normalização glicêmica e lipídica das pessoas com a doença.

Desse modo, a contribuição mais relevante desta pesquisa é tornar evidente que o uso de gengibre é viável como fitoterápico adjuvante no tratamento do DM2, especialmente, por ser uma especiaria de fácil acesso e baixo custo, o que pode servir como tecnologia complementar a ser ofertada na prática clínica de enfermeiros, subsidiando a atuação desses profissionais, e incentivando práticas equitativas, integrais e resolutivas também pela equipe multidisciplinar que atua na Atenção Primária à Saúde⁽³⁰⁾. Ademais, esse ensaio clínico marca uma iniciativa pioneira no país, visto que preenche não somente uma lacuna do conhecimento, mas também, elucida possíveis limitações que podem ser ajustadas no desenvolvimento de pesquisas futuras.

Conclusão

Este estudo demonstrou que o consumo diário de 1,2 g de gengibre durante 90 dias diminuiu os valores de GVJ, CT e LDL em pessoas com DM2. Investigações com maior duração, que utilizem doses superiores à apresentada nesta pesquisa, que considerem diferentes variáveis metabólicas, e que avaliem o custo-efetividade do gengibre devem ser exploradas.

Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2019. 9th ed. Geneva: International Diabetes Federation; 2019.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [Internet]. 2019 [Acesso 6 abr 2020]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>
3. Held F, Le Couteur DG, Blyth F, Hirani V, Naganathan V, Waite L, et al. Polypharmacy in older adults: Association Rule and Frequent-Set Analysis to evaluate concomitant medication use. *Pharmacol Res.* 2017;116:39-44. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.018
4. Ohishi M. Hypertension with Diabetes Mellitus: physiology and pathology. *Hypertens Res.* 2018;41(6):389-93. doi: 10.1038/s41440-018-0034-4
5. Ministério da Saúde (BR). Portaria n.971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil; 2006.
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares. Plantas Medicinais e fitoterapia na atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil; 2012. (Cadernos de Atenção Básica 31)
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil; 2016.
8. Falzon CC, Balabanova A. Phytotherapy: an introduction to herbal medicine. *Prim Care.* 2017;44(2):217-27. doi: 10.1016/j.pop.2017.02.001
9. Arzati MM, Mohammadzadeh Honarvar N, Saedisomeolia A, Anvari S, Effatpanah M, Arzati RM, et al. The effects of ginger on fasting blood sugar, hemoglobin a1c, and lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol Metab.* [Internet]. 2017 Oct [cited Feb 10, 2019];15(4):e57927. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750786/pdf/ijem-15-04-57927.pdf>
10. Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Khandouzi N, Hosseini S, Shidfar S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *J Complement Integr Med.* 2015 Jun;12(2):165-70. doi: 10.1515/jcim-2014-0021
11. Azimi P, Ghiasvand R, Feizi A, Hosseinzadeh J, Bahreynian M, Hariri M, et al. Effect of cinnamon, cardamom, saffron and ginger consumption on blood pressure and a marker of endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Blood Press.* [Internet]. 2016 Jun [cited Mar 10, 2019];25(3):133-40. Available from: <http://doi.org/10.3109/08037051.2015.1111020>
12. Huang FY, Deng T, Meng LX, Ma XL. Dietary ginger as a traditional therapy for blood sugar control in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* [Internet]. 2019 Mar [cited Jun 10, 2019];98(13):e15054. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6455977/pdf/medi-98-e15054.pdf>
13. Zhu J, Chen H, Song Z, Wang X, Sun Z. Effects of ginger (*Zingiber officinale roscoe*) on type 2 diabetes mellitus and components of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* [Internet]. 2018 Jan 09 [cited Jun 10, 2019];2018:1-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818945/pdf/ECAM2018-5692962.pdf>
14. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients

- for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
15. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [Internet]. 2017 [Acesso 10 nov 2017]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
16. Soares AR. Qual o tamanho da amostra ideal para se realizar um ensaio clínico? *Rev. Assoc Med Bras.* [Internet]. 2008 Aug [Acesso 10 nov 2017];54(4):289. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302008000400007>
17. Mozaffari-Khosravi H, Talaei B, Jalali BA, Najarzadeh A, Mozayan MR. The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med.* [Internet]. 2014 Feb [cited Mar 10, 2019];22(1):9-16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2013.12.017>
18. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. VII Brazilian guidelines for hypertension. *Arq Bras Cardiol.* [Internet]. 2016 [cited Nov 10, 2017];107(3):1-83. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf
19. Brazilian Cardiology Society. V Brazilian Guidelines on Dyslipidaemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* [Internet]. 2013 [cited Nov 10, 2017];101(4 Suppl 1):1-22. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v101n4s1/v101n4s1.pdf>
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* [Internet]. 1985 Jul [cited Nov 10, 2017];28(7):412-9. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00280883.pdf>
21. Radziuk J. Homeostatic Model Assessment and Insulin Sensitivity/Resistance. *Diabetes.* [Internet]. 2014 Jun [cited Nov 10, 2018];63(6):1850-4. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/63/6/1850>
22. Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Hosseini P, Taheri PM. The effects of ginger on fasting blood sugar, hemoglobin a1c, apolipoprotein b, apolipoprotein A-I and malondialdehyde in type 2 diabetic patients. *Iran J Pharm Res.* [Internet]. 2015 [cited Feb 10, 2019];14(1):131-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277626/pdf/ijpr-14-131.pdf>
23. Fakhri Z, Shab-Bidar SS, Firoozi S, Djafarian K. Effects of ginger supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Herbal Med J.* [Internet]. 2018 [cited Feb 10, 2019];3(3):1-12. Available from: <http://hnmj.lums.ac.ir/index.php/hmj/article/view/667/575>
24. Arablou T, Aryaeian N, Valizadeh M, Sharifi F, Hosseini A, Djalali M. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Food Sci Nutr.* [Internet]. 2014 Jun [cited Feb 10, 2019];65(4):515-20. Available from: <http://doi.org/10.3109/09637486.2014.880671>
25. Daily JW, Yang M, Kim DS, Park S. Efficacy of ginger for treating Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Ethnic Foods.* 2015 Mar;2(1):36-43. doi: 10.1016/j.jef.2015.02.007
26. Ebrahimzadeh Attari V, Mahluji S, Jafarabadi MA, Ostadrahimi A. Effects of supplementation with ginger (*Zingiber officinale roscoe*) on serum glucose, lipid profile and oxidative stress in obese women: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pharm Sci.* 2015;21(4):184-91. doi: 10.15171/PS.2015.35
27. Ebrahimzadeh Attari V, Ostadrahimi A, Asghari Jafarabadi M, Mehralizadeh S, Mahluji S. Changes of serum adipocytokines and body weight following *Zingiber officinale* supplementation in obese women: a RCT. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Sep;55(6):2129-36. doi: 10.1007/s00394-015-1027-6
28. Szwarcwald CL, Carvalho MD, Pereira CA, Figueiredo AW, Almeida WS, Machado IE, et al. Valores de referência para exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina da população adulta brasileira. *Rev Bras Epidemiol.* [Internet]. 2019 [Acesso 8 abr 2020];22(Suppl 2):e190002.supl.2. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190002.supl.2>
29. Rahimlou M, Yari Z, Rayyani E, Keshavarz SA, Hosseini S, Morshedzadeh N, et al. Effects of ginger supplementation on anthropometric, glycemic and metabolic parameters in subjects with metabolic syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Diabetes Metab Disord.* 2019 Mar 22;18(1):119-25. doi: 10.1007/s40200-019-00397-z
30. Cassiani SHB, Silva FAM. Expanding the role of nurses in primary health care: the case of Brazil. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2019;27:e3245. doi: 10.1590/1518-8345.0000.3245

Recebido: 31.10.2019

Aceito: 21.05.2020

Editor Associado:
Ricardo Alexandre Arcêncio

Copyright © 2020 Revista Latino-Americana de Enfermagem
Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.

Autor correspondente:

José Claudio Garcia Lira Neto

E-mail: jlira@live.com

 <https://orcid.org/0000-0003-2777-1406>