

**GABRIELA BARBOSA PIRES FAGUNDES**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO GENGIBRE (*Zingiber officinale* Roscoe) NA  
TERMOGÊNESE INDUZIDA PELA DIETA EM MULHERES SADIAS**

**Universidade Federal de Minas Gerais  
Escola de Enfermagem  
Belo Horizonte, MG  
2016**

**GABRIELA BARBOSA PIRES FAGUNDES**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO GENGIBRE (*Zingiber officinale* Roscoe) NA  
TERMOGÊNESE INDUZIDA PELA DIETA EM MULHERES SADIAS**

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em  
Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da  
Universidade Federal de Minas Gerais, como  
requisito parcial à obtenção do título de Mestre  
em Nutrição e Saúde.

Linha de Pesquisa: Bioquímica e Imunologia  
Nutricional

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adaliene Versiani Matos  
Ferreira

**Universidade Federal de Minas Gerais  
Escola de Enfermagem  
Belo Horizonte, MG  
2016**

F156a Fagundes, Gabriela Barbosa Pires.  
Avaliação do efeito do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) na termogênese induzida pela dieta em mulheres sadias [manuscrito]. / Gabriela Barbosa Pires Fagundes. - - Belo Horizonte: 2016.  
65f.: il.  
Orientador: Adaliene Versiani Matos Ferreira.  
Área de concentração: Nutrição e Saúde.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Termogênese. 2. Metabolismo Energético. 3. Dieta. 4. Gengibre. 5. Ensaio Clínico. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Ferreira, Adaliene Versiani Matos. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: QU 125

**ATA DE NÚMERO 11 (ONZE) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELA CANDIDATA GABRIELA BARBOSA PIRES FAGUNDES PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRA EM NUTRIÇÃO E SAÚDE.**

Aos 04 (quatro) dias do mês de agosto de dois mil e dezesseis, às 14:00 horas, realizou-se no Anfiteatro da Pós-Graduação, Sala 430 da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação "AVALIAÇÃO DO EFEITO DO GENGIBRE (*Zingiber officinale* Roscoe) NA TERMOGÊNESE INDUZIDA PELA DIETA EM MULHERES SADIAS", da aluna **Gabriela Barbosa Pires Fagundes**, candidata ao título de "Mestre em Nutrição e Saúde", linha de pesquisa "Bioquímica e Imunologia Nutricional". A Comissão Examinadora foi constituída pelas seguintes professoras doutoras: Adaliene Versiani Matos Ferreira, Flávia Moraes Silva e Simone de Vasconcelos Generoso, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

APROVADA;

APROVADA COM AS MODIFICAÇÕES CONTIDAS NA FOLHA EM ANEXO;

REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Mateus Gomes Pedrosa, Secretário do Colegiado de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 04 de agosto de 2016.

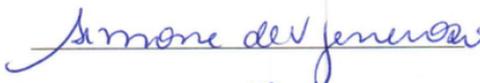
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Adaliene Versiani Matos Ferreira  
Presidente (UFMG)



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Flávia Moraes Silva  
(UFMG)



Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone de Vasconcelos Generoso  
(UFMG)



Mateus Gomes Pedrosa  
Secretário do Colegiado de Pós-Graduação



HOMOLOGADO em  
reunião do CPGNS  
Em 11 / 08 / 16

Dedico esse trabalho aos meus pais e a Fernando, por me apoiarem e estarem sempre ao meu lado.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por abençoar minha trajetória e me mostrar que tudo na vida acontece no tempo Dele.

À minha orientadora, Adaliene Versiani, pela generosidade de me receber novamente em seu grupo e me dar a oportunidade de realizar esse trabalho. Sua competência e dedicação a pesquisa são inspiradores.

Aos professores Dr<sup>a</sup>. Maria Isabel Correia e Dr. Antônio Lúcio Teixeira pela disponibilização de salas, equipamentos e insumos, além das contribuições que enriqueceram esse trabalho.

A todos os demais professores que contribuíram para a minha formação acadêmica.

Aos colegas do Mestrado em Nutrição e Saúde, pela convivência agradável e troca de conhecimentos.

A todos os colegas do grupo Imunometabolismo, pelas proveitosas discussões científicas e pela presteza em me ajudar sempre que foi preciso.

Em especial, agradeço as “humanas” Débora Rodrigues, Laís Bhering e Nayara Monteze. Sem a ajuda, companheirismo e amizade de vocês essa caminhada seria muito mais árdua!

À Ana Maria Rodrigues, pela disponibilidade, paciência e apoio, que foram fundamentais para o andamento e conclusão desse trabalho.

Aos alunos de graduação Brenda Monteiro e Matheus Amaral, pela ajuda durante o período de coleta de dados.

Às enfermeiras Karine Marley e Patrícia Silva, pelo auxílio essencial na coleta de sangue.

À todas as voluntárias, sem as quais seria impossível a realização da pesquisa, pela disposição e paciência.

Aos amigos, pelo incentivo e pelos momentos de diversão. Especialmente, agradeço aos amigos do LAITE, antigo trabalho, Carlinha, Celso, Dani e Kátia. Obrigada por estarem ao meu lado desde o começo dessa caminhada! Jamais esquecerei o apoio de vocês!

Aos meus pais, Sandra e Sálvio, minha gratidão por nunca medirem esforços para que eu me dedicasse exclusivamente aos estudos. Obrigada por todo amor e

carinho, por nunca duvidarem da minha capacidade e por estarem sempre ao meu lado!

Ao Fernando, meu companheiro, agradeço por estar comigo em mais essa etapa das nossas vidas. Seu amor, cuidado, paciência, incentivo, ajuda e apoio incondicionais foram primordiais!

“Valeu a pena? Tudo vale a pena  
Se a alma não é pequena.”

Fernando Pessoa

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	Ácidos graxos livres
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIA	Bioimpedância
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BP	<i>Blood pressure</i>
cAMP	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CBA	Compostos bioativos
CI	Calorimetria indireta
cm	Centímetros
COMT	Catecol-O-metil-transferase
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
dL	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio-padrão
EAV	Escala analógica visual
EE	<i>Energy Expenditure</i>
EGCG	Epicalocatequina-3-galato
FA	Fator atividade
FC	Frequência cardíaca
FFM	<i>Fat-free mass</i>
FM	<i>Fat mass</i>
g	Gramas
GET	Gasto energético total
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
h	Horas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HEK293	<i>Human embryonic kidney</i>
HR	<i>Heart rate</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IRC	Insuficiência renal crônica
kcal	Quilocalorias
kg	Quilogramas
m	Metros
max	Máximo
mg	Miligramas
min	Mínimo
mL	Mililitros
NEE	Necessidade energética estimada
NEFA	<i>Nonesterified fatty acids</i>
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PKA	Proteína quinase A
pp	Pós-prandial
PYY	<i>Peptide YY</i>
QR	Quociente respiratório

RMR	<i>Resting metabolic rate</i>
RQ	<i>Respiratory quotient</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TAF	Termogênese da atividade física
TEE	<i>Total energy expenditure</i>
TEF	<i>Thermic effect of food</i>
TGL	Triglicerídeos
TID	Termogênese induzida pela dieta
TM	Taxa metabólica
TMR	Taxa metabólica de repouso
TRP	<i>Transient receptor potential</i>
TRPV1	<i>Transient receptor potential vanilloid subtype 1</i>
UCP-1	<i>Uncoupling protein 1</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VCO <sub>2</sub>	Volume de gás carbônico
VO <sub>2</sub>	Volume de oxigênio
vs	Versus

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Termogênese induzida por ativação do sistema nervoso simpático .....	26
<b>Figura 2.</b>	Estrutura química dos compostos bioativos presentes na pimenta vermelha e no gengibre .....	27
<b>Figura 3.</b>	Logística do estudo .....	32
<b>Figura 4. (Figure 1)</b>	Experimental design .....	41
<b>Figura 5. (Figure 2)</b>	Energy expenditure and oxygen consumption after consumption of a breakfast with ginger's dry extract and placebo .....	43
<b>Figura 6. (Figure 3)</b>	Thermic effect of food after breakfast intake with ginger's dry extract and placebo .....	44
<b>Figura 7. (Figure 4)</b>	Respiratory quotient after breakfast intake with ginger's dry extract and placebo .....	44
<b>Figura 8. (Figure 5)</b>	Axillary temperature after consumption of a breakfast with ginger's dry extract and placebo .....	45
<b>Figura 9.</b>	Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre (círculos pretos) ou placebo (círculos brancos) na glicemia pós-prandial .....	61
<b>Figura 10.</b>	Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre (círculos pretos) ou placebo (círculos brancos) no colesterol total sérico pós-prandial. ....	61
<b>Figura 11.</b>	Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre (círculos pretos) ou placebo (círculos brancos) no HDL sérico pós-prandial .....	62
<b>Figura 12.</b>	Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre (círculos pretos) ou placebo (círculos brancos) nos ácidos graxos livres séricos pós-prandiais .....	62

**LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1.</b>	Evidências sobre o efeito termogênico agudo do chá verde e da pimenta vermelha.....	22
<b>Quadro 2.</b>	Evidências sobre o efeito termogênico agudo do gengibre .....	29

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> <b>(Table 1)</b>	Characteristics of sample at baseline and before of breakfast with ginger's dry extract or placebo .....	42
<b>Tabela 2.</b> <b>(Table 2)</b>	Acute effect of breakfast with ginger's dry extract or placebo on postprandial metabolic profile .....	46
<b>Tabela 3.</b>	Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre ou placebo na pressão arterial sistólica e diastólica, média $\pm$ DP ou mediana (mín – máx) .....	63
<b>Tabela 4.</b>	Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre ou placebo na frequência cardíaca, média $\pm$ DP ou mediana (mín – máx) .....	63

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	8
LISTA DE FIGURAS .....	10
LISTA DE QUADROS .....	11
LISTA DE TABELAS .....	12
RESUMO .....	14
ABSTRACT .....	15
1. INTRODUÇÃO .....	16
1.1 Gasto energético total .....	16
1.2 Compostos bioativos .....	18
1.3 Gengibre .....	23
1.4 Atividade termogênica mediada por ativação de TRPV1 .....	24
2. OBJETIVOS .....	30
2.1 Objetivo geral .....	30
2.2 Objetivos específicos .....	30
3. MÉTODOS .....	31
3.1 Caracterização do estudo .....	31
3.2 População do estudo .....	31
3.3 Cálculo amostral .....	31
3.4 Questões éticas .....	32
3.5 Delineamento experimental .....	32
3.5.1 Avaliação inicial .....	33
3.5.2 Fase de intervenções .....	34
3.6 Coleta de dados .....	35
3.7 Randomização e mascaramento .....	35
3.8 Análises sanguíneas .....	35
3.9 Análise estatística .....	36
4. RESULTADOS .....	37
5. DISCUSSÃO .....	37
Artigo original - Acute effects of ginger's dry extract on energy expenditure in eutrophic women: a randomized clinical trial .....	37
Abstract .....	37
1. Introduction .....	38
2. Materials and Methods .....	39
2.1 Subjects .....	39
2.2 Study procedures .....	40
2.3 Serum metabolic analysis .....	42
2.4 Statistical analyses .....	42
3. Results .....	42
4. Discussion .....	46
References .....	49
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	52
7. REFERÊNCIAS .....	53
APÊNDICES .....	59
ANEXOS .....	64

## RESUMO

A termogênese induzida pela dieta é um dos componentes do gasto energético total e pode ser alvo de intervenções que visem efeitos favoráveis no balanço energético. Nos últimos anos, têm sido sugerido o uso de compostos bioativos para modular a termogênese, entretanto, os resultados são controversos e muitos compostos ainda precisam ser investigados. Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito de compostos bioativos presentes no gengibre sobre a termogênese induzida pela dieta. Realizou-se um ensaio clínico de resposta aguda randomizado, cruzado, placebo controlado, com cegamento dos pesquisadores e dos participantes em ambulatórios localizados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. Foram recrutadas mulheres eutróficas e saudáveis com idade entre 18 e 60 anos. As 20 participantes selecionadas foram inicialmente avaliadas quanto ao peso, altura, composição corporal, variáveis clínicas e taxa metabólica de repouso. Em momentos distintos, as voluntárias receberam duas cápsulas de 200mg de extrato seco de gengibre (5% de gengirol) ou duas cápsulas de placebo (celulose), junto a um café da manhã padronizado. Realizou-se calorimetria indireta, coleta de sangue e aferições da pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura axilar antes da refeição e após 30, 60, 120, 180 e 240 minutos pós-prandiais. Após a refeição ocorreu aumento da termogênese induzida pela dieta, entretanto, a suplementação com extrato seco de gengibre não modificou a termogênese quando comparado ao placebo. A suplementação com extrato seco de gengibre não alterou o consumo de oxigênio, quociente respiratório, pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura axilar e perfil metabólico. Conclui-se, portanto, que a ingestão de cápsulas de extrato seco de gengibre, de forma aguda, não aumenta a termogênese induzida pela dieta e não altera o perfil metabólico pós-prandial de mulheres saudáveis.

**Palavras-chave:** termogênese induzida pela dieta; gasto energético; gengibre; gengirol; compostos bioativos

## ABSTRACT

Thermic effect of food is one of the total energy expenditure components that could be targeted for interventions aimed favorable effects on energy balance. In recent years there have been suggested the use of bioactive compounds to modulate thermogenesis, however, the data are controversial and many compounds still need to be investigated. In this context, the aim of the present study was to evaluate the effect of ginger's bioactive compounds on thermic effect of food. We carried out a randomized double-masked and placebo-controlled clinical trial, in outpatient clinics located in Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. We recruited 20 eutrophic and healthy women, aged between 18 and 60 years. Participants selected were initially evaluated for weight, height, body composition, clinical variables and resting metabolic rate. At different times, volunteers received two ginger's dry extract capsules (200mg, with 5% of gingerol) or placebo (cellulose), along with a standardized breakfast. Indirect calorimetry, blood collection, blood pressure, heart rate and axillary temperature were assessed before the meal and thereafter, at 30, 60, 120, 180 and 240 minutes postprandial. After the breakfast there was an increase in thermic effect of food, however, supplementation with ginger's dry extract did not change the thermogenesis compared to placebo. Supplementation with ginger's dry extract did not change oxygen consumption, respiratory quotient, blood pressure, heart rate, axillary temperature and metabolic profile. We conclude, therefore, that the acute intake of ginger's dry extract capsules, does not increase thermic effect of food and does not affect postprandial metabolic profile of health women.

**Keywords:** thermic effect of food; energy expenditure; ginger; gingerol; bioactive compounds.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Gasto energético total

O gasto energético total (GET) pode ser definido como o conjunto de reações químicas contínuas necessárias para a oxidação e combustão dos nutrientes, na presença de oxigênio, resultando em dióxido de carbono, água e calor (GORAN, 2000). O GET inclui três componentes: a taxa metabólica de repouso (TMR), a termogênese da atividade física (TAF) e a termogênese induzida pela dieta (TID) (GORAN, 2000; WESTERTERP, 2004; DONAHOO et al., 2004; LEVINE, 2005; HALL et al., 2012; OGATA et al., 2016).

A TMR é o principal componente do GET, correspondendo de 60 a 75% do seu valor total (GORAN, 2000; DONAHOO et al., 2004; LEVINE, 2005). Constitui a energia requerida para manutenção das funções fisiológicas vitais (respiração, batimentos cardíacos, contração e função muscular, por exemplo) e, por esse motivo, ocorre de forma constante durante as 24 horas do dia (GORAN, 2000; DONAHOO et al., 2004). Quanto maior a massa tecidual total do indivíduo, maior a TMR; porém, a massa livre de gordura contribui de forma mais expressiva que o tecido adiposo (GORAN, 2000; LEVINE, 2005; HALL et al., 2012). Dentre a massa livre de gordura, os órgãos mais metabolicamente ativos, como cérebro, coração, rins e fígado, influenciam mais que o tecido muscular na TMR (GORAN, 2000; HALL et al., 2012). A TMR é, aproximadamente, 3% maior que a taxa metabólica basal (TMB) (GORAN, 2000). Conceitualmente, a TMB representa o mínimo de energia requerido para a manutenção da vida; deve ser medida logo que o indivíduo desperte pela manhã, antes de qualquer movimento, em jejum (GORAN, 2000; LEVINE, 2005). Já a TMR pode ser medida após movimentos, porém ainda pela manhã e em jejum. Devido a relativa dificuldade metodológica de se medir a TMB e a pequena diferença existente entre as duas taxas, os dois conceitos são comumente utilizados como sinônimos (GORAN, 2000).

Um dos métodos utilizados para aferir a TMR é a calorimetria indireta (CI). A CI é um método confiável, não-invasivo e de fácil execução (MILES-CHAN et al., 2015). Baseia-se no princípio de mensuração de trocas gasosas pulmonares do indivíduo, ou seja, considera o volume de oxigênio consumido ( $VO_2$ ) e o volume de dióxido de carbono produzido ( $VCO_2$ ) (MATARESE, 1997; BRANSON & JOHANNIGMAN, 2004;

HAUGEN et al., 2007; MILES-CHAN et al., 2015). O  $VO_2$  e o  $VCO_2$  medidos, em litros por minuto, são convertidos em gasto energético pela aplicação da equação desenvolvida por Weir (1949):  $TMR \text{ (kcal/min)} = [(3,9 \times VO_2) + (1,1 \times VCO_2)]$ . Essa equação é a forma simplificada, não sendo necessário mensurar o nitrogênio urinário, oriundo do grupamento amino das proteínas que não sofre combustão; a não inclusão desse componente nitrogenado causa apenas pequenas variações no resultado final, o que não justifica a dificuldade metodológica da coleta de urina de 24 horas do indivíduo (MATARESE, 1997; HAUGEN et al., 2007). O protocolo adequado da CI determina que durante a avaliação o indivíduo deve estar em repouso, em decúbito dorsal, porém acordado; a aferição das trocas gasosas pode ser feita por meio de máscara afixada no nariz e na boca do indivíduo avaliado ou por meio de canópia de material rígido e transparente, colocada em cima da cabeça; resultados estáveis podem ser obtidos com 15 a 20 minutos de avaliação (MATARESE, 1997).

A TAF compreende todos os tipos de atividades, incluindo esportes, exercícios físicos, lazer, trabalho e atividades diárias (GORAN, 2000; LEVINE, 2005). Pode ser, portanto, subdividida em termogênese do exercício físico e termogênese das demais atividades (não exercício físico) (DONAHOO et al., 2004; LEVINE, 2005; LEVINE, 2007; HALL et al., 2012). É determinada pelo total, duração, intensidade e tipo de atividades e exercícios físicos desenvolvidos ao longo do dia pelo indivíduo, representando de 10 a 30% do GET (GORAN, 2000; DONAHOO et al., 2004; LEVINE, 2005, LEVINE, 2007).

O último componente do GET é a TID, ou seu sinônimo, efeito térmico dos alimentos. A TID é definida como a energia despendida acima da TMR após consumo de quaisquer alimentos (WESTERTERP, 2004; DULLOO et al., 2012; RUDDICK-COLLINS et al., 2013) e está associada aos processos de digestão, absorção, metabolização e armazenamento dos alimentos e nutrientes (GORAN, 2000; LEVINE, 2005; HALL et al., 2012; DULLOO et al., 2012; RUDDICK-COLLINS et al., 2013). A quantidade de energia gasta em função do consumo de alimentos é influenciada pela quantidade e composição de macronutrientes da dieta, sendo que, hierarquicamente, proteínas e carboidratos despendem mais energia para suas metabolizações que gorduras (GORAN, 2000; HALL et al., 2012). Isso se deve ao eficiente processo de armazenamento de energia proveniente das gorduras, enquanto que para proteínas e carboidratos é necessário um adicional de energia na conversão metabólica para o adequado armazenamento (conversão de aminoácidos em gordura e de glicose em

glicogênio, respectivamente) (GORAN, 2000). No geral, aproximadamente de 10 a 15% do GET são atribuídos a TID (GORAN, 2000; LEVINE, 2005; DULLOO et al., 2012).

A determinação do gasto energético pós-prandial, ou TID, também pode ser executada por meio da CI. Tataranni e colaboradores (1995) propuseram o método considerado padrão ouro para determinação da TID. Consiste no cálculo da diferença entre o gasto energético de repouso (TMR), aferido em jejum, e o gasto energético pós-prandial (TATARANNI et al., 1995; OGATA et al., 2016).

Recentemente, a TID tem sido dividida em dois componentes distintos. O primeiro consiste no componente obrigatório, relacionado aos processos digestivos e absorptivos supracitados. O segundo engloba o componente facultativo, no qual são considerados os aspectos sensoriais relacionados aos alimentos, como cheiro e sabor, por exemplo (DULLOO et al., 2012; SAKAMOTO et al., 2014). Alguns compostos presentes em determinados alimentos confeririam outras propriedades além das sensoriais. A principal propriedade atribuída a esses compostos é a capacidade de estimular a atividade nervosa simpática, com consequente aumento de atividade termogênica em tecidos como o adiposo marrom (LOWELL & BACHMAN, 2003; DULLOO et al., 2012; SAITO, 2013, SAKAMOTO et al., 2014), aumentando assim o gasto de energia. Essa relativamente nova abordagem representa uma promissora estratégia, uma vez que intervenções que modulam os componentes do GET podem ter efeitos favoráveis no balanço energético.

## **1.2 Compostos bioativos**

Os compostos bioativos (CBA) podem ser definidos como componentes essenciais (como vitaminas e minerais) e não essenciais (polifenóis, metilxantinas e capsaicinóides, por exemplo) presentes como constituintes naturais de determinados alimentos, que promovem benefícios à saúde humana que vão além do valor nutricional básico (BIESALSKI et al., 2009; DULLOO, 2011; SRINIVASAN, 2013). Dentre esses benefícios podemos destacar propriedades digestivas, anti-inflamatórias, antioxidantes, hipocolesterolêmicas, hipotrigliceridêmicas, antimutagênicas, antitumorais e termogênicas (WESTERTERP-PLATENGA et al., 2006; HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010; SRINIVASAN, 2013).

Nesse sentido, alguns CBA que apresentam possível efeito termogênico podem aumentar o GET sem adicionar energia à dieta (HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010). Diversos alimentos são popularmente utilizados para “acelerar o metabolismo” e conseqüentemente favorecem a “perda de peso”, com destaque para o chá-verde, a pimenta vermelha e o gengibre.

O chá verde é uma das bebidas mais consumidas no mundo todo, especialmente no sudeste asiático, China e Japão (AFZAL et al., 2015; YANG et al., 2016). É uma bebida não fermentada, preparada a partir de folhas secas da planta *Camellia sinensis* (RAINS et al., 2011; KHAN & MUKHTAR, 2013; WANG et al., 2014). Por ser preparado a partir de folhas pouco processadas, o chá verde contém uma grande variedade de compostos bioativos, notadamente os compostos polifenólicos ou polifenóis. Dentre esses compostos, as catequinas constituem o principal grupo, sendo a epigalocatequina-3-galato (EGCG) a catequina presente em maior quantidade no chá verde, seguida por outras, tais como epicatequina-galato, epigalocatequina e epicatequina (MEYDANI & HASAN, 2010; RAINS et al., 2011; KHAN & MUKHTAR, 2013; JANSSENS et al., 2016; YANG et al., 2016). Outros polifenóis presentes em menores quantidades nas folhas de chá verde incluem quercetinas, campferol, miricetina e alcaloides, como a cafeína (RAINS et al., 2011; KANWAR et al., 2012; KHAN & MUKHTAR, 2013; YANG et al., 2016).

O chá verde possui potencial efeito termogênico, provavelmente advindo da presença tanto da EGCG quanto da cafeína (DULLOO et al., 2000; HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010; JANSSENS et al., 2016). Esses dois compostos agem sinergicamente, resultando em efeitos no sistema nervoso simpático (DULLOO et al., 2000; RAINS et al., 2011; JANSSENS et al., 2016). A EGCG possui a capacidade de inibir a enzima catecol-O-metil-transferase (COMT), responsável por degradar catecolaminas (DULLOO et al., 2000; SHIXIAN et al., 2006; ZHU et al., 2008). A cafeína, por sua vez, inibe a enzima fosfodiesterase, responsável por hidrolisar cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*), com conseqüente aumento da atividade da enzima lipase hormônio sensível e ativação da proteína quinase A (PKA) (DULLOO et al., 2000; HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010). A inibição dessas duas enzimas, COMT e fosfodiesterase, ativam uma cascata de sinalização que prolongam o estímulo do sistema nervoso simpático, aumentando o gasto energético e a oxidação de gorduras (DULLOO et al., 2010; HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010; HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2013).

Outro exemplo de alimento com potencial efeito termogênico é a pimenta vermelha, fruto de variadas plantas do gênero *Capsicum* (WHITING et al., 2012; SHARMA et al., 2013; SAITO & YONESHIO, 2013; ASNIN & PARK, 2015). É utilizada como especiaria por possuir características que conferem sabor, aroma, cor e pungência quando adicionada a alimentos (WATANABE et al., 2011; HUANG et al., 2013; ASNIN & PARK, 2015). Os componentes responsáveis por conferir características sensoriais e também possíveis propriedades farmacológicas à pimenta são os compostos bioativos capsaicinóides (LUDY et al., 2012; WHITING et al., 2012; WAHYUNI et al., 2013; SHARMA et al., 2013; SAITO & YONESHIO, 2013; WHITING et al., 2014). A capsaicina é o principal e mais bem descrito capsaicinóide, mas outros também estão presentes (dihidrocapsaicina e nordihidrocapsaicina) (LUDY et al., 2012; SAITO & YONESHIO, 2013; HUANG et al., 2013; WAHYUNI et al., 2013; WHITING et al., 2014).

O provável efeito termogênico da pimenta vermelha é atribuído à presença de uma cadeia aromática na estrutura química da capsaicina, também chamada de porção vanilil (HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010; SHARMA et al., 2013; SAITO & YONESHIO, 2013). Essa porção desencadeia atividade termogênica mediada por ativação do sistema nervoso simpático (HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010; SAITO & YONESHIO, 2013), mecanismo que será melhor discutido no tópico 1.4.

O quadro 1 apresenta um resumo dos principais trabalhos que avaliaram o efeito termogênico agudo dos compostos bioativos presentes no chá verde e na pimenta vermelha.

Bérubé-Parent e colaboradores (2005) avaliaram o efeito termogênico do chá verde utilizando cápsulas contendo 200mg de cafeína mais doses variadas de EGCG (90, 200, 300 ou 400mg). Os resultados demonstraram aumento do gasto energético total em aproximadamente 178 kcal após ingestão das cápsulas de cafeína e EGCG, em todas as doses, comparadas com cápsulas de placebo. Outro trabalho realizado por Belza e colaboradores (2009) comparou tabletes de 125mg de catequinas ou 400mg de tirosina ou 50mg de cafeína ou placebo, que foram oferecidas sem refeição. Apenas a cafeína aumentou a taxa metabólica pós-prandial (17 kcal), comparada com o placebo.

Um estudo realizado por Matsumoto e colaboradores (2000) avaliou o efeito de uma refeição contendo 3mg de capsaicina na TID em mulheres jovens eutróficas e

obesas. Os autores observaram aumento de aproximadamente 128 kcal no gasto energético pós-prandial 30 minutos após consumo da refeição contendo capsaicina, porém apenas no grupo de mulheres eutróficas. Posteriormente, Smeets & Westerterp-Platenga (2009) realizaram um estudo com 30 homens e mulheres eutróficos e com sobrepeso. Os voluntários receberam uma refeição padronizada contendo 1g de pimenta vermelha ou apenas refeição padronizada sem adição da especiaria. Nesse estudo, não foi possível observar diferença significativa no gasto energético pós-prandial após ingestão da refeição adicionada de pimenta, comparada a refeição sem pimenta. Já no trabalho de Ludy & Mattes (2011), foram avaliados 25 voluntários eutróficos, homens e mulheres, que receberam uma refeição padronizada contendo 1g de pimenta vermelha ou apenas refeição padronizada. Em 4,5 horas de avaliação, os autores observaram aumento de aproximadamente 10 kcal no gasto energético pós-prandial após consumo da refeição adicionada de pimenta.

Uma vez que o alimento de interesse do presente trabalho é o gengibre e seus compostos bioativos será dado destaque especial quanto as suas propriedades no tópico seguinte.

**Quadro 1 - Evidências sobre efeito termogênico agudo do chá verde e da pimenta vermelha**

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Delineamento experimental</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>CHÁ VERDE</b>			
Bérubé-Parent et al. (2005)	14 homens eutróficos ou com sobrepeso	3 refeições padronizadas + cápsulas de 200mg de cafeína e doses variadas de EGCG (90, 200, 300 ou 400mg) ou placebo; avaliação em câmara metabólica por 24h	Aumento de aproximadamente 178 kcal no GET após ingestão das cápsulas de cafeína e EGCG, em todas as doses, comparadas com o placebo (P<0,005); sem efeito na oxidação de gorduras
Belza et al. (2009)	12 homens eutróficos	Tabletes de 125mg de catequinas ou 400mg de tirosina ou 50mg de cafeína ou placebo; após, calorimetria indireta por 4h. Refeição <i>ad libitum</i> foi oferecida ao término da avaliação do GE	Cafeína aumentou TM pós-prandial em 17 ± 5,9 kcal (P<0,01), comparada com o placebo; sem diferenças na PA e FC; os 3 compostos reduziram ingestão de energia após as 4h de avaliação, comparados com o placebo
<b>PIMENTA VERMELHA</b>			
Matsumoto et al. (2000)	8 mulheres eutróficas e 8 mulheres obesas	Avaliação do gasto energético (calorimetria indireta) antes e após refeição padronizada + 3mg de capsaicina	GE pós-prandial foi significativamente maior após consumo de refeição + capsaicina no grupo de mulheres eutróficas (1327 ± 52,6 kcal vs. 1455 ± 56,9 kcal; P<0,01). Porém, esse mesmo efeito não foi observado entre as mulheres obesas (1474 ± 65,3 vs. 1555 ± 80,3 kcal; P>0,05)
Smeets & Westerterp-Platenga (2009)	30 homens e mulheres eutróficos e com sobrepeso	Refeição padronizada + 1g de pimenta vermelha ou apenas refeição; após, calorimetria indireta por 3h pós-prandiais	TID da refeição padronizada adicionada de pimenta não foi diferente da refeição sem pimenta (32 ± 13,9 kcal vs. 36 ± 11,2 kcal); adição de pimenta não aumentou sensação de saciedade (avaliada por EAV), porém aumentou GLP-1 plasmático 15min após ingestão (P<0,05); sem efeitos nas concentrações plasmáticas de PYY e grelina
Ludy & Mattes (2011)	25 homens e mulheres eutróficos	Refeição padronizada + 1g de pimenta vermelha ou apenas refeição; após, calorimetria indireta por 5h pós-prandiais	Pimenta aumentou temperatura corporal e GE pós-prandial em aproximadamente 10 kcal, comparada com refeição sem pimenta (P<0,05)

Nota: PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; EGCG - epigallocatequina-3-galato; GET - gasto energético total; TM - taxa metabólica; PA - pressão arterial; FC - frequência cardíaca; GE - gasto energético; TID - termogênese induzida pela dieta; EAV - escala analógica visual; GLP-1 - *glucagon-like peptide 1*; PYY - *peptide YY*; vs. - versus

### 1.3 Gengibre

O gengibre, rizoma da planta *Zingiber officinale* Roscoe, é uma especiaria originária do sudeste asiático que tem sido utilizada também como erva medicinal, especialmente na medicina tradicional chinesa e indiana (GRZANNA et al., 2005; MASHHADI et al., 2013). Diversos compostos estão presentes no gengibre, e esses podem ser divididos em duas categorias principais: voláteis e não-voláteis (JOLAD et al., 2004; CHRUBASIK et al., 2005; MASHHADI et al., 2013; RAHMANI et al., 2014; LI et al., 2016; AN et al., 2016).

Os compostos voláteis, também chamados de óleos essenciais, correspondem de 1 a 3% da composição total do gengibre (CHRUBASIK et al., 2005; RAHMANI et al., 2014; LI et al., 2016;). Esses óleos essenciais incluem principalmente os hidrocarbonetos monoterpênicos e sesquiterpenos, responsáveis pelo cheiro e gosto característicos do rizoma (JOLAD et al., 2004; MASHHADI et al., 2013; AN et al., 2016).

Os componentes presentes em maior quantidade no gengibre são os compostos fenólicos não-voláteis, principalmente os gengirolis e os shogaolis (JOLAD et al., 2004; GRZANNA et al., 2005; YU et al., 2011; MASHHADI et al., 2013; RAHMANI et al., 2014). Ambos compreendem uma família de compostos homólogos que contêm uma porção cetona aromática, diferenciados pelo número variado de átomos de carbono em suas cadeias laterais (JOLAD et al., 2004; GRZANNA et al., 2005; ZICK et al., 2008; YU et al., 2011; SEMWAL et al., 2015). Os gengirolis são os principais compostos bioativos presentes no gengibre fresco (ZICK et al., 2008; YU et al., 2011; AN et al., 2016). Já os shogaolis estão presentes principalmente no gengibre seco, derivados da desidratação dos gengirolis (JOLAD et al., 2004; GRZANNA et al., 2005; YU et al., 2011; LI et al., 2016; AN et al., 2016).

Esses compostos bioativos conferem ao rizoma sua pungência característica, além de algumas propriedades farmacológicas importantes, tais como atividades antioxidante, anti-inflamatória, antiemética, antitumor e antimicrobiana (GRZANNA et al., 2005; MASHHADI et al., 2013; RAHAMANI et al., 2014; SEMWAL et al., 2015; LI et al., 2016;). Tais propriedades tornam o uso do gengibre potencialmente eficaz no tratamento de diversas doenças e condições, como artrite, reumatismo, migrânea, gripe, náusea, vômito, úlcera gástrica, infecções microbianas e câncer (CHRUBASIK

et al., 2005; GRZANNA et al., 2005; MASHHADI et al., 2013; SEMWAL et al., 2015; LI et al., 2016; AN et al., 2016).

Além disso, sugere-se que a porção cetona aromática, presente nos gengiroides e nos shogaoides, pode conferir ao gengibre atividade termogênica (DEDOV et al., 2002; IWASAKI et al., 2006). Essa porção aromática, ou vanilil, age como agonista do TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid subtype 1*), estimulando a produção de catecolaminas, com consequente aumento do gasto energético (HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010; YONESHIRO & SAITO, 2013; SAITO, 2013), como discutido a seguir.

#### **1.4 Atividade termogênica mediada por ativação de TRPV1**

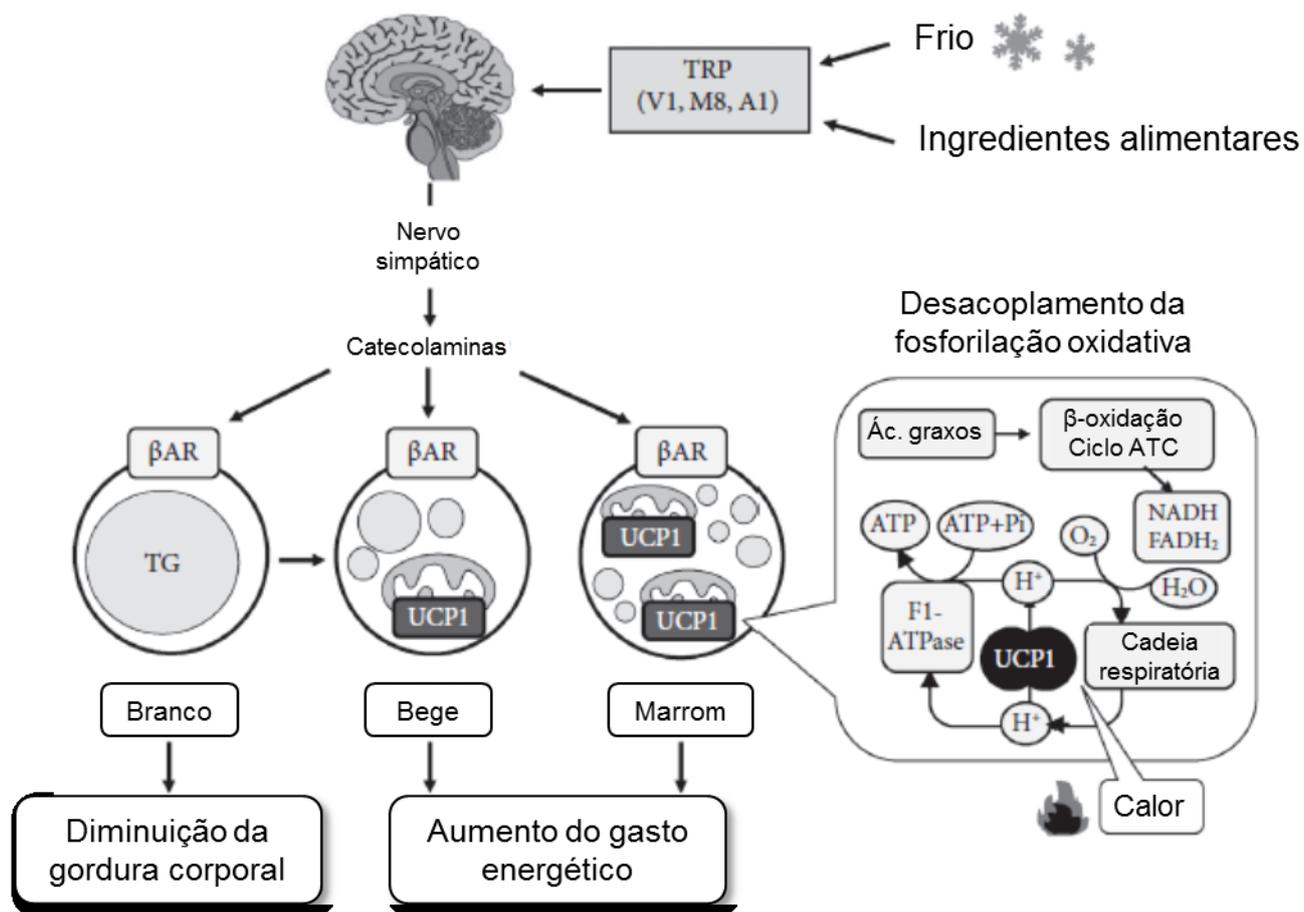
Os canais TRP (*transient receptor potential*) constituem uma família de proteínas de membranas permeáveis a cátions, especialmente a cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (RAMSEY et al., 2006; NILIUS et al., 2007; VENKATACHALAM & MONTELL, 2007; VRIENS et al., 2008; AHERN, 2013; ZSOMBOK, 2013). Podem ser subdivididos em seis subfamílias principais: (i) TRPC (canônico); (ii) TRPV (vanilóides); (iii) TRPM (melastatina); (iv) TRPP (policistina); (v) TRPML (mucolipina); (vi) TRPA (anquirina) (RAMSEY et al., 2006; NILIUS et al., 2007; AHERN, 2013). Esses canais desempenham papel primordial nas respostas sensoriais a diversos tipos de estímulos externos, como luz, som, compostos químicos, temperatura, tato, dor, osmolaridade e sabor (VENKATACHALAM & MONTELL, 2007; VRIENS et al., 2008; AHERN, 2013).

A subfamília TRPV é uma das mais descritas na literatura científica. Possui seis membros, TRPV1 a TRPV6, dentre os quais os quatro primeiros são canais ativados por calor (temperatura  $\geq 43^\circ\text{C}$ ), estímulos físicos e químicos e numerosos ligantes endógenos e exógenos (RAMSEY et al., 2006; NILIUS et al., 2007; VRIENS et al., 2008; ZSOMBOK, 2013).

O TRPV1 foi o primeiro membro da subfamília TRPV a ser identificado. Sua descrição e identificação deram-se por meio de um experimento de clonagem de expressão utilizando capsaicina (CATERINA et al., 1997). A caracterização adicional demonstrou que esse receptor é expresso principalmente em neurônios sensoriais (CATERINA et al., 1997), incluindo neurônios aferentes presentes no trato gastrointestinal (YONESHIRO & SAITO, 2013).

A ativação do TRPV1 por determinados compostos bioativos está relacionada ao aumento do gasto energético. Dentre os compostos capazes de ativar esse receptor incluem-se aqueles que possuem em sua estrutura química uma porção aromática vanilil, como os gengirolis e os shogaolis (DEDOV et al., 2002; IWASAKI et al., 2006; HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010; YONESHIRO & SAITO, 2013; SAITO, 2013).

Agonistas do TRPV1 desencadeiam atividade termogênica mediada por ativação do sistema nervoso simpático e consequente liberação de catecolaminas; essas catecolaminas se ligam aos receptores  $\beta$ -adrenérgicos localizados nos tecidos adiposos branco, bege e marrom; no tecido adiposo branco, inicia-se, então, hidrólise de triglicérides intracelulares, resultante da ativação das enzimas adenilato ciclase e lipase hormônio sensível; os ácidos graxos liberados ativam, nos tecidos adiposos bege e marrom, a proteína desacopladora 1 (UCP1 - *uncoupling protein 1*); UCP1 ativadas desacoplam a fosforilação oxidativa dos ácidos graxos da síntese de ATP e a energia resultante é dissipada na forma de calor; em contrapartida, o resultado dessa cascata de eventos é o aumento do gasto energético (LOWELL & BACHMAN, 2003; HURSEL & WESTERTERP-PLATENGA, 2010; YONESHIRO & SAITO, 2013; SAITO, 2013; SAKAMOTO et al., 2014; BLASZKIEWICZ & TOWNSEND, 2016). A figura 1 ilustra a dinâmica supracitada.



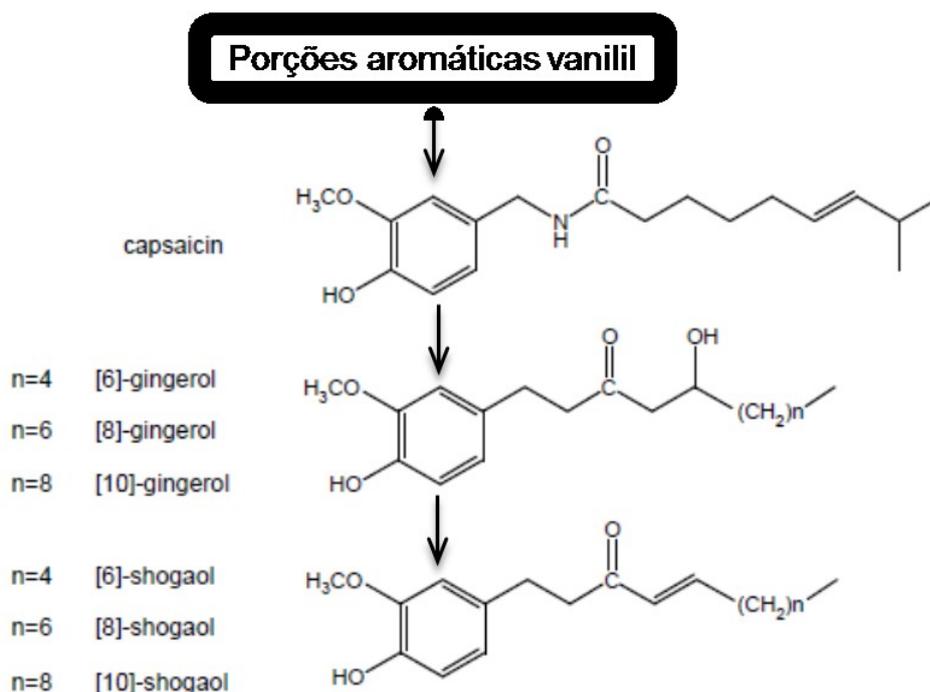
**Figura 1:** Termogênese induzida por ativação do sistema nervoso simpático (Fonte: adaptado de SAITO, 2013).

Dois trabalhos prévios demonstraram a atividade dos gengirolis e dos shogaolis como uma nova classe de agonistas do TRPV1. Dedov e colaboradores (2002) pioneiramente demonstraram *in vitro* a capacidade dos gengirolis em ativar o receptor TRPV1. Os autores utilizaram dois membros dessa família, com diferentes tamanhos da cadeia lateral de carbonos: [6]-gengirol e [8]-gengirol; ambos foram sintetizados em estruturas idênticas às encontradas naturalmente no gengibre. Resumidamente, os compostos foram, separadamente, adicionados a culturas de neurônios do gânglio da raiz dorsal isolados de ratos recém-nascidos; o resultado dessa adição foi o rápido aumento de cálcio intracelular, efeito similar ao desencadeado pela capsaicina (agonista do TRPV1 anteriormente descrito por Caterina e colaboradores em 1997); o efeito dos dois membros da família dos gengirolis foi interrompido pela adição de capsazepina, um antagonista do TRPV1. Os autores concluem, portanto, que os gengirolis representam uma nova classe de compostos agonistas do TRPV1 que podem ser responsáveis pelas propriedades farmacológicas e medicinais do gengibre.

Posteriormente, Iwasaki e colaboradores (2006) demonstraram, novamente *in vitro*, que os gengirolis e também os shogaolis ativam o TRPV1. Nesse trabalho, foram utilizados três membros da família dos gengirolis, [6]-gengirol, [8]-gengirol e [10]-gengirol, e três membros da família dos shogaolis, [6]-shogaol, [8]-shogaol e [10]-shogaol, todos sintéticos. Assim como no trabalho de Dedov e colaboradores, os gengirolis e, adicionalmente os shogaolis, foram eficazes em aumentar o cálcio intracelular em culturas de células de rim embrionário humano (células HEK293 - *human embryonic kidney*) geneticamente modificadas para expressar TRPV1 de ratos. Novamente, esse efeito foi interrompido pela adição de capsazepina.

Adicionalmente, os autores também avaliaram, *in situ*, a secreção de adrenalina na medula adrenal de ratos. Brevemente, [6]-gengirol e [10]-gengirol e [6]-shogaol e [10]-shogaol foram administrados via veia femoral por um minuto; logo após, por meio de um cateter inserido na veia adrenal, foram coletadas amostras de sangue (6 amostras em 18 minutos), que foram centrifugadas para obtenção de plasma. Todos os quatro compostos avaliados aumentaram a secreção de adrenalina. Porém, a quantidade de adrenalina secretada correspondeu a metade da quantidade secretada em resposta a capsaicina (IWASAKI et al., 2006).

As estruturas dos compostos bioativos capsaicina, gengirol e shogaol estão representadas na figura 2:



**Figura 2:** Estrutura química dos compostos bioativos presentes na pimenta vermelha e no gengibre (Fonte: IWASAKI et al., 2006).

Apesar dessas evidências advindas de estudos *in vitro* e experimentais, o efeito termogênico do gengibre em humanos ainda é controverso. No quadro 2 estão listados os estudos que avaliaram esse efeito de forma aguda.

Apenas três estudos avaliaram o efeito termogênico agudo do gengibre (Quadro 2). Henry & Piggott (1987) utilizaram um molho contendo 30g de gengibre fresco, adicionado a uma refeição padronizada. Tanto o consumo de oxigênio quanto a TID não foram diferentes após consumo do molho de gengibre ou da refeição sem adição do molho. O estudo realizado por Mansour e colaboradores (2012) testou o efeito de 2g de gengibre em pó dissolvido em água quente na TID de uma refeição padronizada. Os autores concluíram que o consumo de gengibre aumentou o gasto energético na quarta hora pós-prandial (aumento de 42,7 kcal), porém esse efeito não foi mantido durante as 6 horas de avaliação. Já no trabalho de Gregersen e colaboradores (2013) foram utilizadas outras especiarias *in natura*, além do gengibre (20g): pimenta vermelha (1,3g), raiz forte (8,3g) e mostarda Dijon (21g). Cada uma delas foi adicionada a uma refeição padronizada e as avaliações ocorreram em dias diferentes. Nenhuma delas alterou o gasto energético pós-prandial, quando comparadas a refeição sem adição de especiarias.

Estudos *in vitro* demonstraram que os compostos bioativos presentes no gengibre possuem características que podem desencadear efeito termogênico. Porém, estudos anteriores realizados em humanos com diferentes quantidades de gengibre apresentam resultados contraditórios. Diante do exposto, a hipótese do presente trabalho é que uma quantidade padronizada de extrato seco de gengibre pode desencadear efeito termogênico agudo.

**Quadro 2** - Evidências sobre o efeito termogênico agudo do gengibre

<b>Autores</b>	<b>Amostra</b>	<b>Delineamento experimental</b>	<b>Principais resultados</b>
Henry & Piggott (1987)	8 homens e mulheres eutróficos	Refeição padronizada + molho de gengibre (30g do rizoma fresco) ou apenas refeição; após, calorimetria indireta por 2h pós-prandiais	TID da refeição com adição de gengibre não foi diferente da refeição sem gengibre (151 kcal vs. 153 kcal). Gengibre também não alterou consumo de oxigênio
Mansour et al. (2012)	10 homens com sobrepeso	Refeição padronizada + 2g de gengibre em pó dissolvido em água quente ou apenas água; após, calorimetria indireta por 6h pós-prandiais	Gengibre aumentou a TID na 4 <sup>a</sup> hora pós-prandial em $42,7 \pm 21,4$ kcal ( $P < 0,05$ ) e reduziu sensação de fome (avaliada por EAV), comparado ao grupo controle; sem efeitos em marcadores inflamatórios, glicose, insulina e TGL
Gregersen et al. (2013)	22 homens eutróficos	Refeição padronizada + 20g de gengibre fresco ou 1,3g de pimenta ou 8,3g de raiz forte ou 21g de mostarda Dijon ou apenas refeição; após, calorimetria indireta por 4h pós-prandiais	Adição de gengibre não aumentou a TID quando comparado ao placebo ou às outras especiarias; sem efeitos também em demais parâmetros avaliados (FC, PAS, PAD, appetite, AGL, TGL, colesterol total, HDL, glicose e insulina)

Nota: TID - termogênese induzida pela dieta; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; AGL - ácidos graxos livres; TGL - triglicerídeos; EAV - escala analógica visual

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar o efeito agudo de um dos compostos bioativos presentes no gengibre, o gengirol, na termogênese induzida pela dieta em mulheres eutróficas.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar se o consumo de extrato seco de gengibre altera o consumo de oxigênio e o quociente respiratório no período pós-prandial;
- Verificar se o consumo de extrato seco de gengibre altera parâmetros hemodinâmicos e temperatura corporal no período pós-prandial;

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1 Caracterização do estudo**

Trata-se de um ensaio clínico de resposta aguda randomizado, cruzado, placebo controlado, com cegamento dos pesquisadores e dos participantes.

#### **3.2 População do estudo**

A população do estudo foi composta por indivíduos do sexo feminino, com idade entre 18 e 60 anos e índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>, recrutadas por meio de divulgação eletrônica. Foram excluídas da pesquisa mulheres que apresentavam os seguintes critérios: (i) diagnóstico de doenças crônicas como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência renal crônica (IRC), doença cardíaca ou hepática; (ii) operação prévia para perda de peso; (iii) uso de medicamento para dislipidemia, sensibilidade à insulina ou DM, IRC, HAS, doença cardíaca ou hepática, alterações da tireoide e perda de peso; (iv) gravidez ou lactação; (v) tabagismo; (vi) consumo diário de bebida alcoólica > duas doses.

#### **3.3 Cálculo amostral**

A amostra foi dimensionada em 16 indivíduos para detecção do aumento de 43 kcal no gasto energético pós-prandial após consumo de refeição padronizada adicionada de gengibre comparado com apenas a refeição (MANSOUR et al., 2012), considerando nível de confiança de 95% e poder estatístico do teste de 95% (BROWNER & NEWMAN, 1989). O cálculo levou em consideração uma taxa de abandono média de 14% em estudos cruzados investigando alimentos com potencial atividade termogênica (MATSUMOTO et al., 2000; SMEETS & WESTERTERP-PLATENGA, 2009; BELZA et al., 2009; LUDY & MATTES, 2011; MANSOUR et al., 2012; GREGERSEN et al., 2013). Optou-se por estender a coleta para 20 participantes afim de aumentar o poder estatístico da amostra.

### 3.4 Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (CAAE: 30409114.8.0000.5149) (Anexo A). As voluntárias assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) e foram orientadas sobre os procedimentos éticos e legais.

### 3.5 Delineamento experimental

O estudo subdividiu-se em duas fases, sendo a primeira denominada avaliação inicial e a outra fase de intervenções (Figura 3).

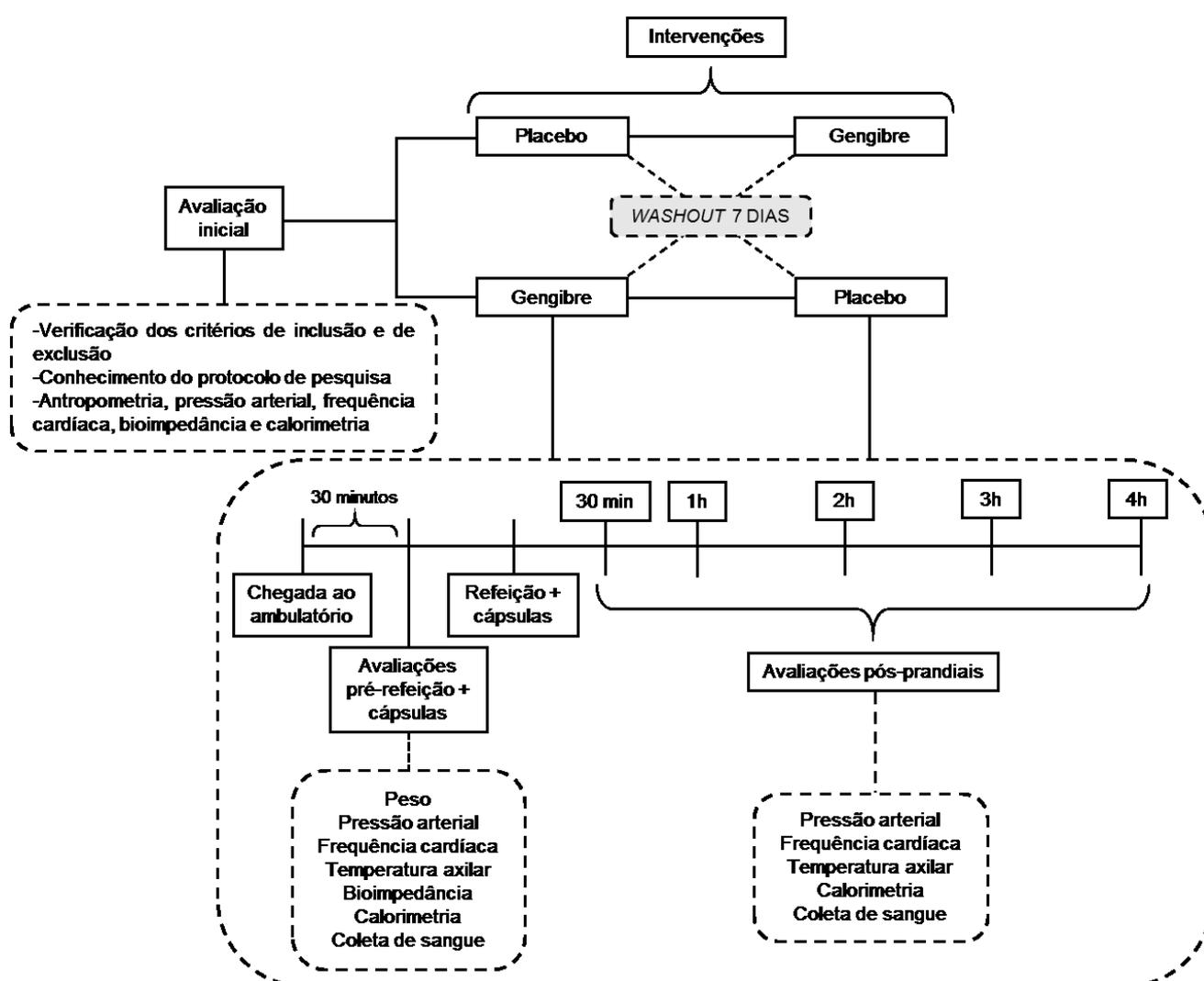


Figura 3: Logística do estudo

### 3.5.1 Avaliação inicial

As voluntárias compareceram ao ambulatório para conhecimento do protocolo de pesquisa e avaliação dos critérios de inclusão e de exclusão, após jejum noturno de 12 horas. Após chegada, foram aferidos peso, altura, pressão arterial e frequência cardíaca. Ao final dessas avaliações, as participantes permaneceram em repouso por 30 minutos e em seguida foram realizados bioimpedância elétrica (BIA) e calorimetria indireta para avaliação da composição corporal e da TMR, respectivamente.

O peso e a altura foram aferidos por meio de balança mecânica calibrada (Filizola®) com 0,1 kg de precisão e 150 kg de capacidade máxima, e estadiômetro acoplado com precisão de 0,1 cm e extensão máxima de 2,20 m.

Pressão sistólica e diastólica e frequência cardíaca foram aferidas com as voluntárias sentadas e o braço apoiado em superfície firme, utilizando-se monitor digital, modelo HEM705CP® (Omrom).

A composição corporal foi avaliada por meio de BIA, utilizando-se o equipamento Quantum X® (RJL Systems). As voluntárias permaneceram em decúbito dorsal, com os braços posicionados paralelos ao corpo e pernas entreabertas. Os eletrodos de corrente foram fixados abaixo da articulação metacarpo-falangeana, no terceiro dedo da mão direita e logo abaixo do arco transversal, na porção anterior do pé direito. Os eletrodos de detecção foram colocados na porção posterior do punho direito e na porção ventral da articulação do tornozelo direito, entre os maléolos. Os valores de resistência e reactância foram utilizados para o cálculo do percentual de gordura e a massa livre de gordura.

A calorimetria indireta foi realizada por meio do equipamento QUARK-RMR® (COSMED, Roma, Itália), validado por estudos anteriores (ASHCRAFT & FRANKENFIELD, 2004; BLOND et al., 2011). O  $VO_2$  e o  $VCO_2$  foram medidos por 15 minutos, com as participantes em decúbito dorsal e acordadas. A TMR foi calculada por meio da equação de Weir (1949). O  $VO_2$  e o  $CO_2$  também foram utilizados para cálculo do quociente respiratório ( $QR = VCO_2/VO_2$ ) (BRANSON & JOHANNIGMAN, 2004; HAUGEN et al., 2007; MILES-CHAN et al., 2015).

Questionário estruturado foi aplicado para avaliação das condições de saúde (Apêndice B). O questionário incluía coleta de informações tais como idade, prática e frequência de atividade física, presença de doenças e medicamentos em uso,

consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo, perda de peso nos últimos seis meses e consumo regular de gengibre.

As voluntárias elegíveis para o estudo foram alocadas em duas intervenções de forma randômica com intervalo mínimo de 7 dias entre elas. Até o final da segunda intervenção, as participantes foram orientadas a manter a atividade física usual e a evitar o consumo de gengibre ou de alimentos que contivessem gengibre.

### **3.5.2 Fase de intervenções**

No dia das intervenções, as participantes compareceram ao ambulatório em jejum noturno de 12 horas e foram aferidos peso, pressão arterial, frequência cardíaca, e avaliação da composição corporal. A taxa metabólica de repouso foi avaliada após 30 minutos de repouso. Durante as intervenções, foi também aferida a temperatura axilar, utilizando-se termômetro digital comercial.

Para coleta de amostras de sangue, um cateter venoso com *three-way* foi inserido por uma enfermeira em um dos braços das voluntárias. A primeira amostra (5mL) foi coletada em jejum.

Em seguida, as participantes receberam duas cápsulas; em uma intervenção, as cápsulas continham 200mg de extrato seco de gengibre com 5% de gengióis (princípio ativo) (Anexo B). Na outra, as cápsulas continham celulose (placebo). A ordem das intervenções foi determinada de forma randomizada e duplo-mascarada, com cegamento dos pesquisadores e dos participantes.

A dose utilizada do extrato seco de gengibre foi escolhida de acordo com a instrução normativa nº 2, de 13 de maio de 2014, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que recomenda oferta diária de gengióis entre 16 a 32mg (BRASIL, 2014). Além disso, um estudo prévio em nosso grupo de pesquisa demonstrou que 20mg de gengióis contribuíram para o alívio da dor em pacientes com crises agudas de migrânea, sem efeito colaterais (MARTINS, 2015).

Após a ingestão das cápsulas, foi oferecida refeição composta por pão de forma, margarina, presunto de peru e néctar de fruta industrializado. As participantes tiveram o tempo máximo de 15 minutos para consumir a refeição. A refeição continha 15% de proteína, 30% de lipídio e 55% de carboidrato e o aporte energético correspondeu a 25% da necessidade energética estimada, calculada a partir da TMR obtida por calorimetria indireta na avaliação inicial multiplicada por fator atividade (FA)

mais 10% referentes ao efeito térmico dos alimentos ( $NEE = TMR \times FA + 10\%$ ). O FA foi determinado de acordo com a prática de atividade física relatada pelas voluntárias, classificado segundo critérios do *Institute of Medicine* (IOM, 2002): FA = 1 - sedentário (<3 horas de atividade física por semana); FA = 1,12 - pouco ativo (>3 horas de atividade física por semana); FA = 1,27 - ativo (>2 horas de atividade física por dia); FA = 1,45 - muito ativo (>6 horas de atividade física por dia).

Nos períodos 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas e 4 horas pós-prandiais, foram coletadas amostras de sangue (5mL) e repetidas avaliações de pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura axilar e a calorimetria indireta (Figura 3).

As voluntárias permaneceram em jejum até a finalização do protocolo, porém a ingestão de até 500mL de água foi permitida.

### **3.6 Coleta de dados**

Os dados foram coletados entre os meses de maio e agosto de 2015, em ambulatórios localizados no Instituto Alfa de Gastroenterologia e no setor de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

### **3.7 Randomização e mascaramento**

As cápsulas de extrato de gengibre e de placebo foram preparadas pela mesma farmácia de manipulação, indistintamente em aparência (ambas eram de gelatina dura ou rígida bicolor).

A sequência de randomização foi criada por meio da função *Randperm* do programa Matlab Mathworks (MATrix LABoratory), na razão 1:1, a qual continha o número da participante na ordem de inclusão no estudo e o tipo de intervenção (gengibre ou placebo). A revelação dos grupos ocorreu após realização das análises estatísticas comparativas.

### **3.8 Análises sanguíneas**

Amostras de 5mL de sangue foram coletadas em tubos à vácuo (BD-Vacutainer®) em jejum e nos períodos pós-prandiais. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas para extração do soro, que foi transferido para microtubos e

armazenado em freezer -80°C até o momento das análises. Foram realizadas análises para determinação do perfil metabólico (glicose, colesterol total, HDL e ácidos graxos livres). Os ensaios foram realizados por meio de kits enzimáticos, de acordo com as normas dos fabricantes (BIOCLIN e Wako Chemicals).

### **3.9 Análise estatística**

Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19.0. A análise descritiva incluiu o cálculo de médias e de medianas. As normalidades das variáveis quantitativas foram testadas por meio do teste Shapiro-Wilk. As variáveis paramétricas foram apresentadas na forma de média  $\pm$  desvio-padrão e as não-paramétricas como mediana (min - max).

Os testes t de Student pareado e Wilcoxon foram utilizados para avaliar diferenças de médias e medianas, respectivamente, entre dados basais e pós-pradiais. Adicionalmente, esses mesmos testes foram utilizados para avaliar diferenças entre as duas intervenções.

O nível de significância de 5% ( $P < 0,05$ ) foi considerado para todos os testes estatísticos.

## 4. RESULTADOS

As tabelas e os gráficos que não estão incluídos no artigo original encontram-se no apêndice C.

## 5. DISCUSSÃO

### Artigo original

#### **Acute effects of ginger's dry extract on energy expenditure in eutrophic women: a randomized clinical trial**

Gabriela B. P. Fagundes, Laís B. Martins, Nayara M. Monteze, Ana Maria S. Rodrigues, Maria Isabel T. D. Correia, Antônio L. Teixeira, and Adaliene V. M. Ferreira

Department of Nutrition, Nursing School, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (G.B.P.F. ; L.B.M. ; N.M.M. ; A.M.S.R. ; A.V.M.F)

Department of Surgery, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (M.I.T.D.C)

Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (A.L.T)

Fagundes, Martins, Monteze, Rodrigues, Correia, Teixeira, Ferreira

Corresponding Author: Adaliene Versiani Matos Ferreira - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem, Departamento de Nutrição Av. Alfredo Balena, 190 Santa Efigênia CEP 30130100 - Belo Horizonte, MG - Brasil adaliene@gmail.com; Tel.: +55-31-3409-8036

Source of Support: This research was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Pró-Reitoria de Pesquisa da UFMG and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

### **Abstract:**

**Background:** The thermic effect of food (TEF) is one of the components of total energy expenditure (TEE) and some bioactive compounds present in food could be useful to increase TEE. **Objective:** We evaluated the thermogenic effect of gingerol, a bioactive

compound present in ginger, in healthy women. **Design:** We carried out a randomized double-masked and placebo-controlled clinical trial with 20 healthy-eutrophic women. Anthropometric, body composition, indirect calorimetry and clinical variables were collected at baseline and throughout the intervention phase. A standardized breakfast was offered together with two ginger's dry extract capsules (5% of gingerol) or placebo throughout the intervention phase, with a minimum seven days washout period. Indirect calorimetry, blood pressure, heart rate, axillary temperature and blood collection were assessed at baseline and thereafter, at 30, 60, 120, 180 and 240 minutes postprandial. **Results:** Ginger intake did not increase the TEF of a standardized breakfast compared to placebo. Oxygen consumption, respiratory quotient, blood pressure, heart rate, axillary temperature and metabolic profile were not different as well. **Conclusions:** Our data show that gingerol did not modify the acute TEF in healthy women. More studies in humans, using different concentrations of gingerol, administration methods and intervention type (chronic effect) are necessary to unveil the putative thermogenic effect of ginger.

**Keywords:** thermic effect of food; energy expenditure; ginger; gingerol; bioactive compounds.

## 1. Introduction

Energy balance regulation is related with the components of total energy expenditure (TEE). The major components of TEE are resting metabolic rate (RMR), activity thermogenesis and thermic effect of food (TEF) (1,2). RMR corresponds to the energy required to maintain essential vital functions (60-75% of TEE). Activity thermogenesis (10-30% of TEE) includes exercise and nonexercise activities (all occupations, leisure, sitting, standing and ambulation) while TEF (10-15% of TEE) is the energy expended above the resting levels associated with processing, digestion, absorption and storage of food (2,3).

Interventions targeting these components of TEE may have favorable effects on energy balance. Some bioactive compounds present as natural constituents of food could be useful in this regard, since they may increase TEF without adding energy themselves (4). Previous reports have shown that caffeine, catechins and capsaicin exhibit thermogenic effects (4-7).

There are data suggesting that Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) may also have thermogenic activity associated to the non-volatile phenolic compounds as gingerols and shogaols (8-11). These bioactive compounds have a vanillyl moiety (10,11), like capsaicin, the main pungent bioactive compound found in red pepper (4). This vanillyl moiety may act like an agonist of the transient receptor potential vanilloid subtype 1 (TRPV1) (4, 10-12), a member group of the TRP family (13). Once activated, TRPV1 stimulates the production of catecholamines, which consequently increase energy expenditure (EE) due to the stimulation of both the sympathetic nervous system and the upregulation of uncoupling proteins (UCPs) (4,12). Accordingly, previous experimental studies have shown an anti-obesogenic effect of ginger in animal models (14,15).

Despite such evidence, the thermogenic effect of ginger in humans remains controversial. Two previous studies have shown no increasing in postprandial EE after a meal with ginger (16,17) whereas another report has found an increase in TEF after a breakfast containing ginger (18). An additional study has shown that ginger powder may facilitate fat utilization (19).

In order to evaluate the thermogenic effect of ginger compounds we carried out a randomized double-masked and placebo-controlled clinical trial using a fixed gingerol dose (20mg) from a ginger extract in addition to a standardized breakfast.

## **2. Materials and Methods**

This study was a two-arm crossover, double-masked (participants and researcher staff were blinded), randomized, placebo-controlled design. The research was approved by the Ethics Committee at the Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 30409114.8.0000.5149). All volunteers signed the informed consent prior the beginning of the research.

### **2.1 Subjects**

Healthy and eutrophic women, aged between 18 to 60 years old were recruited via online advertisements. The sample size was calculated to find an increase in at least 43 kcal in postprandial energy expenditure after a consume of a meal with ginger compared with a meal alone (18).

Exclusion criteria were: (i) any chronic health conditions (e.g. diabetes, hypertension, chronic renal failure, heart and liver disease); (ii) previous operation for weight loss; (iii) medications known to affect TEE; (iv) pregnancy and breast-feeding; (v) smoking and (vi) alcohol use (>2 doses/day).

## 2.2 Study procedures

The study was divided into two stages, the baseline and the interventions phase. At baseline, volunteers came to the outpatient clinic after 12 hours of fasting and, after a 30 minute resting period in the supine position, clinical and anthropometric parameters were assessed, which included the medical history and body weight, height, blood pressure (BP), heart rate (HR), bioelectrical impedance and indirect calorimetry.

Weight and height were obtained by a mechanical balance (Filizola®), with a stadiometer coupled. Systolic and diastolic BP and HR were measured using a digital blood pressure monitor (model HEM705CP®; Omrom). Bioelectrical impedance was measured to assess fat-free mass and fat mass, using the device Quantum X® (RJL Systems).

Resting metabolic rate (RMR), defined by the measurement of oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) and carbon dioxide production (VCO<sub>2</sub>), was performed by indirect calorimetry using the QUARK-RMR® (COSMED, Rome, Italy) device. The VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub> were measured for 15 minutes, while the participants remained on the supine position and awoken. RMR was calculated by Weir's equation:  $[(3.941 \times \text{VO}_2) + (1.106 \times \text{VCO}_2)] \times 1440$  (20). The VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub> were also used to calculate respiratory quotient (RQ).

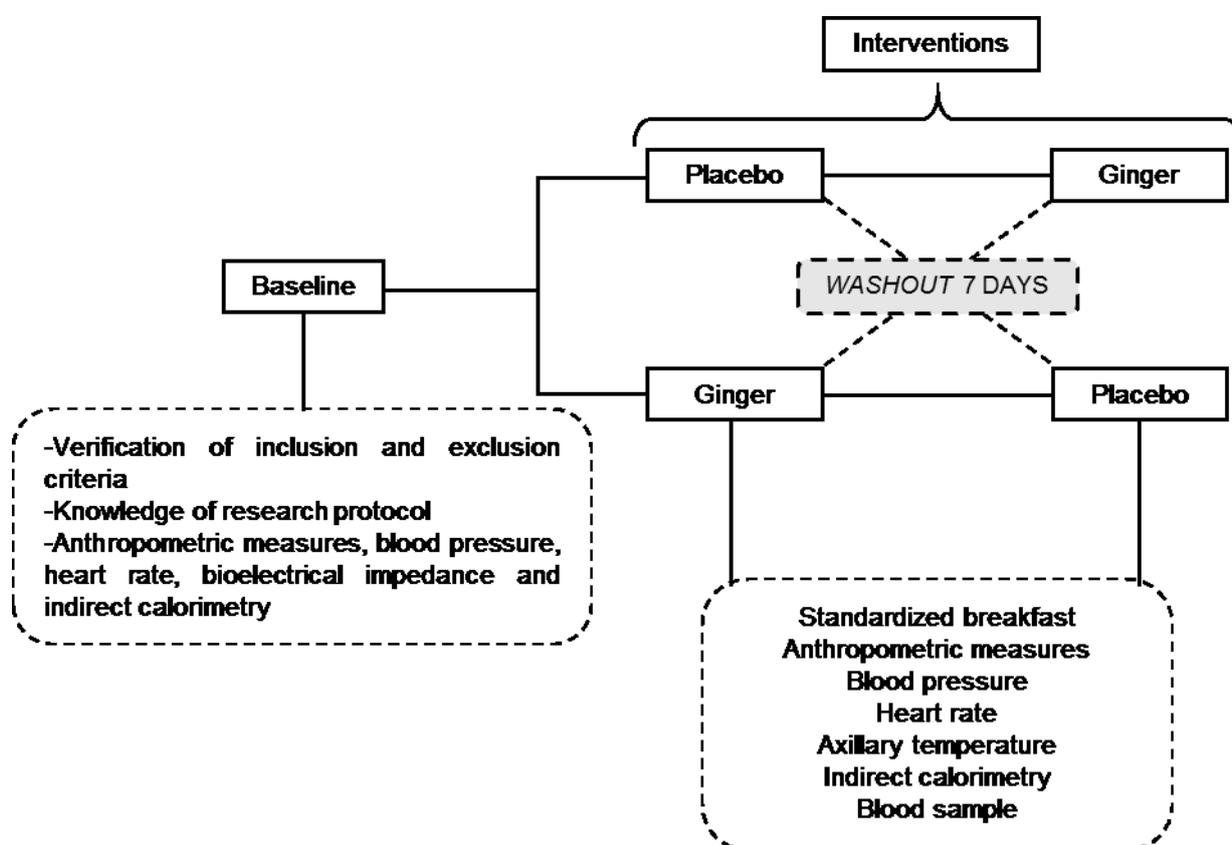
The two interventions occurred with a minimum seven days washout period. Participants arrived at the outpatient clinic after 12 hours of fasting, rested for 30 minutes in the supine position and then the indirect calorimetry was repeated. A catheter with a three-way stopcock was inserted into the arm of the volunteers and, the first blood samples (5mL) were collected in BD-Vacutainer® tubes; they were centrifuged and serum was extracted, which was placed in a freezer at -80°C until analysis.

Next, the volunteers received two capsules containing: (i) 200mg of ginger's dry extract with 5% of gingerols (20 mg) or (ii) cellulose (placebo). Breakfast was then

offered (bread, butter, turkey ham and industrialized fruit juice) and the participants had 15 minutes to eat it. This meal consisted of 55% carbohydrate, 30% fat and 15% protein, and with 25% of the energy requirements, calculated from RMR (baseline) multiplied by activity factor (21) plus 10% of TEF.

Indirect calorimetry, BP and HR were repeated at 30, 60, 120, 180 and 240 minutes after the ginger intake and breakfast. Axillary temperature was also measured using a digital thermometer, at the same periods. Blood samples were again collected at 30, 60, 120 and 240 minutes.

In the washout period, participants were instructed not to consume ginger and, to maintain their usual physical activity until the end of the second intervention. **Figure 1** shows the study design.



**Figure 1:** Experimental design

### 2.3 Serum metabolic analysis

Total cholesterol, HDL-cholesterol, glucose levels (BIOCLIN, Belo Horizonte, MG, Brazil) and nonesterified fatty acids (NEFA) (Wako Chemicals, USA) were quantified by enzymatic kits.

### 2.4 Statistical analyses

Data were analyzed using the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19.0. Descriptive analysis included mean and median. Normality of the quantitative variables was tested by the Shapiro-Wilk test. Parametric variables were presented as mean  $\pm$  standard deviation and nonparametric as median (minimum - maximum).

Paired samples t-test and Wilcoxon test were used to assess differences in means and medians, respectively, between baseline and postprandial data. Additionally, these same tests were used to assess differences between the two interventions.

The significance level of 5% ( $p < 0.05$ ) was considered for all statistical tests.

## 3. Results

Twenty women, aged  $26.8 \pm 5.3$  years, were recruited for the study. Table 1 shows the anthropometric characteristics of the participants at baseline and throughout the two intervention periods. There was no difference in weight, BMI, FM and FFM during the study.

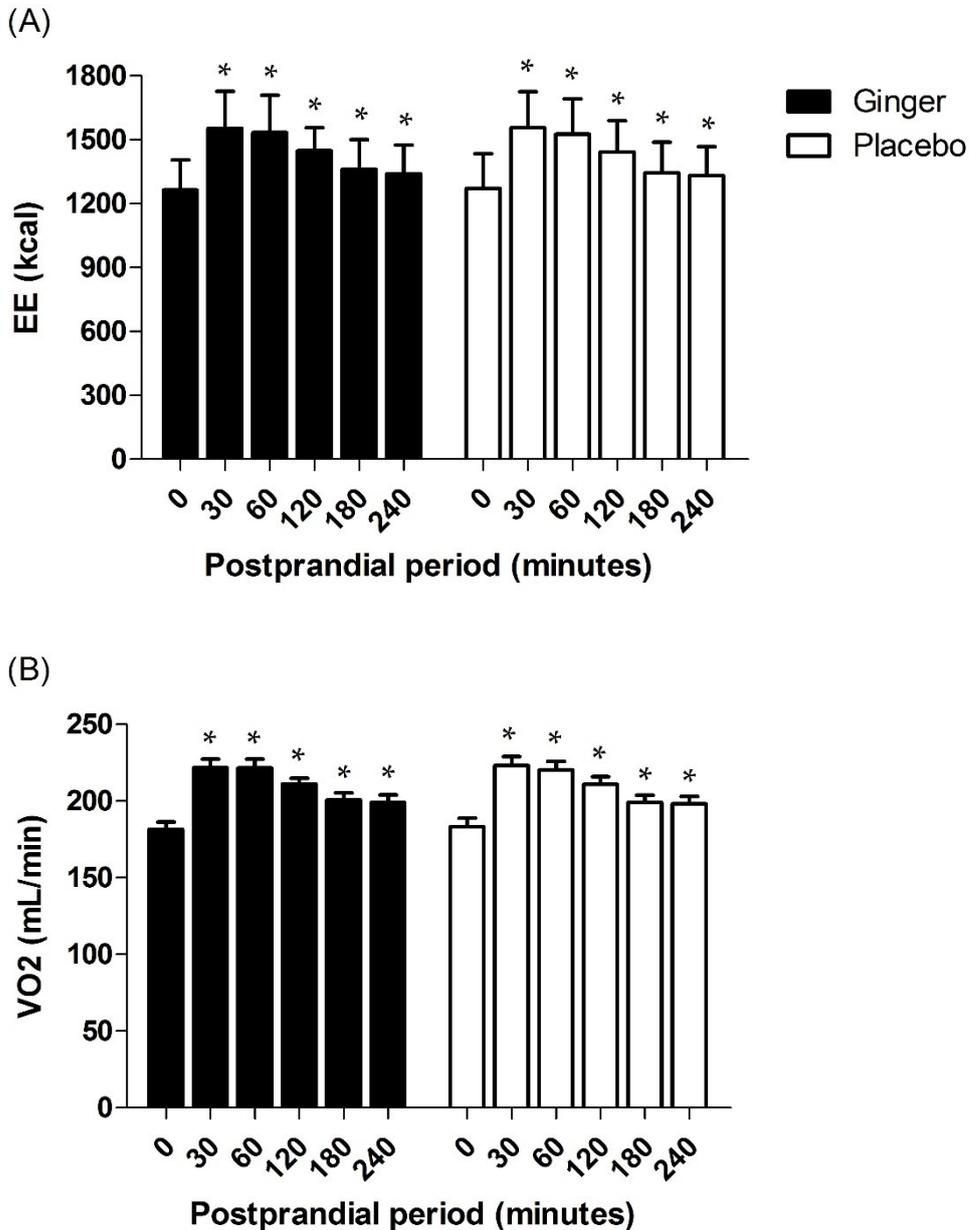
**Table 1.** Characteristics of sample at baseline and before of breakfast with ginger's dry extract or placebo, means  $\pm$  SD

Variables	Baseline	Ginger	Placebo	P value*
Weight (kg)	58.2 $\pm$ 5,8	58.7 $\pm$ 5.9	58.6 $\pm$ 6.1	0.306
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.0 $\pm$ 1.7	22.1 $\pm$ 1.8	22.1 $\pm$ 1.9	0.545
FM (%)	33.1 $\pm$ 3.9	33.3 $\pm$ 3.5	33.0 $\pm$ 4.0	0.324
FFM (kg)	38.9 $\pm$ 3.6	38.9 $\pm$ 3.6	39.2 $\pm$ 3.4	0.224

BMI: body mass index; FM: fat mass; FFM: fat-free mass

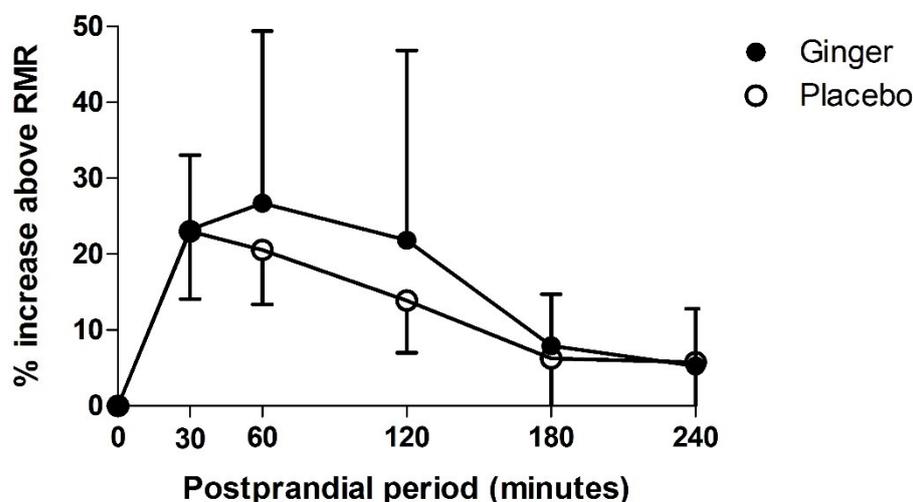
\*Paired samples t-test (ginger vs. placebo)

In both interventions (ginger or placebo), the breakfast postprandial energy expenditure increased. However, such increase was not different between ginger's dry extract and placebo addition (**Figure 2A**). Similarly, in postprandial period, the oxygen consumption did not differ between breakfast with ginger or placebo (**Figure 2B**).

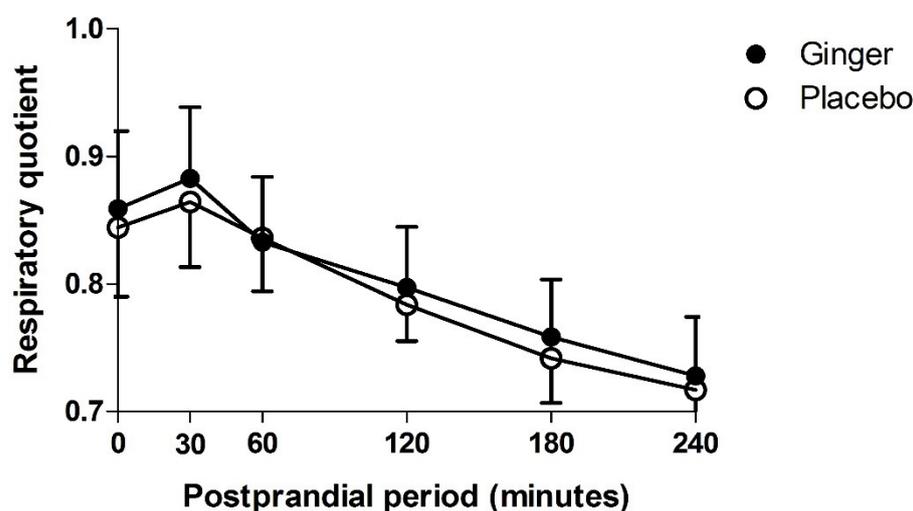


**Figure 2.** (A) Energy expenditure after consumption of a breakfast with ginger's dry extract (black bars) and placebo (white bars) (B) Oxygen consumption after consumption of a breakfast with ginger's dry extract (black bars) and placebo (white bars). \*Significantly different from baseline ( $P < 0.01$ ), paired samples t-test. Values are mean  $\pm$  SD.

The consumption of ginger along with breakfast did not change the thermic effect of food (**Figure 3**) and the respiratory quotient (**Figure 4**).

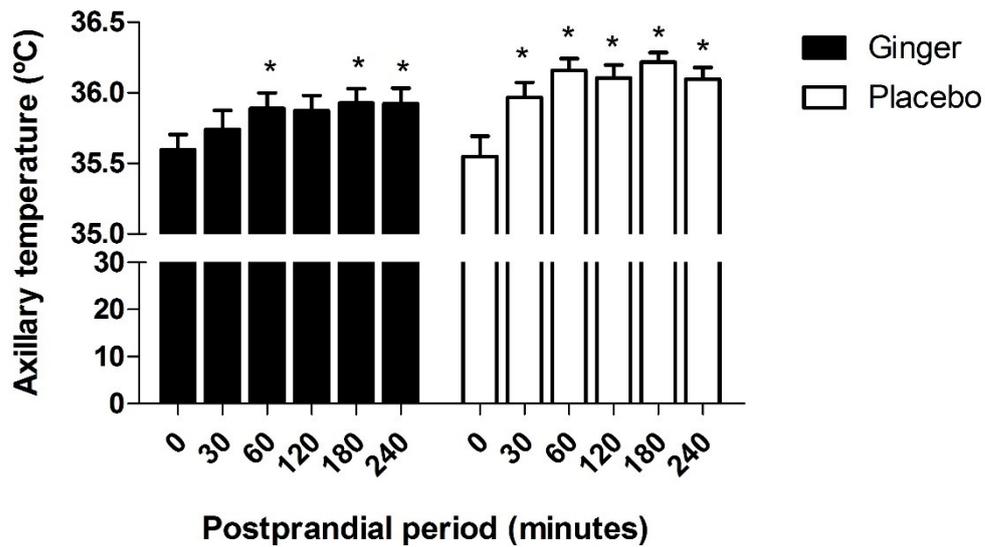


**Figure 3.** Thermic effect of food after breakfast intake with ginger's dry extract (black circles) and placebo (white circles). Values are mean  $\pm$  SD.



**Figure 4.** Respiratory quotient after breakfast intake with ginger's dry extract (black circles) and placebo (white circles). Value are means  $\pm$  SD.

Axillary temperature significantly increased 60, 180 and 240 minutes postprandial after ginger intake. After placebo intake, this parameter also increased 30 and 120 minutes postprandial. However, there was not difference between the two interventions ( $P > 0.05$ ) (**Figure 5**).



**Figure 5.** Axillary temperature after consumption of a breakfast with ginger's dry extract (black bars) and placebo (white bars). \*Significantly different from baseline ( $P < 0.05$ ), paired samples t-test. Values are mean  $\pm$  SD.

There was no difference in systolic and diastolic blood pressure as well as heart rate between the two interventions ( $P > 0.2$ ). Also, there was no difference in postprandial glycemic levels, cholesterolemia, HDL and NEFA when volunteers ingested ginger or placebo capsules (Table 2).

**Table 2.** Acute effect of breakfast with ginger's dry extract or placebo on postprandial metabolic profile, means  $\pm$  SD or median (min - max)

Metabolites	Time	Ginger	Placebo	P value*
Glucose (mg/dL)	Baseline	88.80 $\pm$ 9.27	86.60 $\pm$ 19.16	0.970
	30min pp	115.00 $\pm$ 27.13	114.53 $\pm$ 25.76	0.950
	60min pp	90.40 $\pm$ 22.40	88.33 $\pm$ 23.37	0.731
	120min pp	94.71 $\pm$ 22.16	86.64 $\pm$ 20.54	0.334
	240min pp	92.20 $\pm$ 15.02	106.47 $\pm$ 28.07	0.074
Total cholesterol (mg/dL)	Baseline	137.87 $\pm$ 23.79	145.84 $\pm$ 24.38	0.398
	30min pp	130.69 $\pm$ 26.20	134.19 $\pm$ 30.50	0.691
	60min pp	131.13 $\pm$ 25.43	134.50 $\pm$ 23.08	0.660
	120min pp	129.31 $\pm$ 28.943	132.94 $\pm$ 17.23	0.644
	240min pp	135.46 $\pm$ 27.16	132.92 $\pm$ 21.60	0.725
HDL (mg/dL)	Baseline	45.30 $\pm$ 10.98	46.60 $\pm$ 11.59	0.677
	30min pp	43.50 $\pm$ 8.73	45.13 $\pm$ 6.75	0.617
	60min pp	43.78 $\pm$ 10.34	43.33 $\pm$ 7.71	0.875
	120min pp	46.00 (31 - 58)	37.50 (31 - 58)	0.259
	240min pp	41.86 $\pm$ 4.45	51.00 $\pm$ 13.35	0.147
NEFA (mg/dL)	Baseline	7.80 (7.30 - 8.30)	7.80 (7.30 - 8.70)	0.942
	30min pp	7.30 (7.30 - 8.30)	7.30 (6.90 - 8.30)	0.111
	60min pp	7.30 (6.90 - 7.80)	7.30 (6.90 - 8.30)	0.588
	120min pp	7.30 (6.90 - 7.80)	7.30 (6.90 - 10.10)	0.509
	240min pp	8.30 (7.30 - 9.20)	8.70 (7.80 - 10.10)	0.062

min: minutes; pp: postprandial

\*Paired samples t-test or Wilcoxon test (ginger vs. placebo)

#### 4. Discussion

A positive balance between energy intake and energy expenditure results in fat accumulation; inversely, weight loss will occur if energy expenditure is greater than energy intake (22,23). Specific dietary interventions can modify components of TEE, e.g. TEF, and help weight loss. Ginger is rich in phenolic compounds, i.e., gingerol and shogaol, which have been demonstrated to have molecular structures capable of influencing TEF (10,11). However, the thermogenic potential of ginger is controversial (16-18).

To the best of our knowledge, this is the first study that used capsules of ginger dry extract to evaluate the potential thermogenic effect attributed to ginger. This administration method aimed at standardizing the tested amount of bioactive compounds, in the current study, gingerol. In our study, we found that: (i) ginger's dry extract did not increase the TEF of a standardized breakfast; (ii) ginger's dry extract was not able to modify postprandial oxygen consumption and respiratory quotient; (iii) axillary temperature was not affected by ginger's dry extract; (iv) systolic and diastolic blood pressure and heart rate were not modified by the intake of ginger's dry extract; (v) postprandial metabolic profile also was not altered by ginger's dry extract.

Our results are in line with some (16,17), but not other studies (18). These conflicting results might be a consequence of the ginger type and/or the administration methods. While studies using fresh ginger found no thermogenic effect (16,17), study using dried ginger powder (18) reported thermogenic effect. The use of fresh and dry ginger may influence its composition. In order to control for this effect, we used a known concentration of gingerol. Accordingly, our results may undermine the thermogenic role of gingerol. Some studies showed that dry ginger may contain a large amount of shogaols, a more pungent bioactive compound than gingerol found in fresh ginger (9,24,25).

Ginger's dry extract, in the current study, had no significant effect on the oxygen consumption and the respiratory quotient. Similar results were found by other authors (18,19). In our study, this was expected, since oxygen consumption, and consequently respiratory quotient, are related to energy expenditure and this was not different when comparing both interventions.

Axillary temperature was not affected by ginger intake. Miyamoto et al. (19) also reported no difference in rectal and skin temperatures after consumption of 1g of dried ginger powder. These results may show that an acute ginger intake is not enough to change thermoregulatory function.

Additionally, our results did not show increase in the systolic and diastolic blood pressure as well as the heart rate. Likewise, a previous study did not find modifications of these parameters after consumption of a standardized meal with 20g of fresh ginger (17). This result is consistent with our other findings. We suggest that this may be related with the lack of stimulation of the sympathetic nervous system and consequently no increase in catecholamines' production (4,12). However, since we did not evaluate the plasmatic levels of catecholamines, we cannot be sure of this.

Glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol and NEFA serum levels were not affected by ginger intake, either. In agreement, Gregersen et al. (17) did not find any change in glycemia after the intake of 20g of ginger. Furthermore, Mansour et al. (18) reported similar results for glycemia, total cholesterol, HDL-cholesterol and NEFA after the intake of 2g of ginger powder. On the other hand, an experimental study reported a decrease in glucose levels in rats fed a high-fat diet plus gingerol (75mg/kg) for 30 days (14). Another study encompassing patients with type 2 diabetes found a decrease in the fasting plasma glucose and total cholesterol after 12 weeks of 1600mg ginger intake (26). These data suggest that acute ginger intake may not be enough to change the metabolic profile. However, the long term intervention may have positive effects on metabolite levels, especially in a context of metabolic diseases.

Previous studies showed the thermogenic effect of other bioactive compounds present in other food types, such as capsaicin and catechin, but again with conflicting results (4-7). For instance, the intake of red pepper (capsaicin) was not able to increase the TEF of a standardized lunch (27) and, a short-term consumption of catechin did not increase both RMR and TEF (28). Hursel and Westerterp-Platenga (4) hypothesized that these contradictory results regarding the effects of bioactive compounds on thermogenesis may be related to genetic predisposition and intra-variability between subjects on body weight regulation.

Zick et al. (29), in a pharmacokinetic study, reported that ginger conjugates were detected in serum of healthy subjects, 30 minutes after the intake of different doses of ginger dry extract, with peak plasma concentrations between 45 to 120 minutes. These data suggest a possible acute effect of ginger compounds. However, in the present study, we did not find any acute effect of ginger dry extract intake.

Potential limitation of the study include the absence of men. On the other hand, the study employed a controlled design and used a knowing and standardizing dose of bioactive compound. It is important to consider that the lack of effects of ginger's dry extract corroborate previous studies (16,17), and this result shows once again that a food popularly considered thermogenic may not have this property, at least not acutely.

In this present study, consumption of 400mg of ginger's dry extract with 5% of gingerol (20mg) did not increase the TEF of a standardized breakfast. Future studies in humans using different concentration of ginger bioactive compounds, administration methods and intervention type (chronic effect) are needed to clarify the potential thermogenic effect of ginger.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Author Contributions: G.B.P.F, L.B.M., N.M.M., A.M.S.R. and A.V.M.F. designed research; G.B.P.F., L.B.M., N.M.M. and A.M.S.R conducted research; G.B.P.F., L.B.M. and A.M.S.R. analyzed the data; M.I.T.D.C. and A.L.T. contributed reagents/materials/analysis tools; G.B.P.F, L.B.M., N.M.M., A.M.S.R., M.I.T.D.C., A.L.T. and A.V.M.F. wrote the paper; G.B.P.F and A.V.M.F. had primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.

## References

1. Westerterp KR. Diet induced thermogenesis. *Nutr Metab (Lond)* 2004; 1:5.
2. Donahoo WT, Levine JA, Melanson EL. Variability in energy expenditure and its components. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:599-605.
3. Ruddick-Collins LC, King NA, Byrne NM, Wood RE. Methodological considerations for meal-induced thermogenesis: measurement duration and reproducibility. *Br J Nutr* 2013; 110:1978-86.
4. Hursel R, Westerterp-Platenga MS. Thermogenic ingredients and body weight regulation. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34:659-69.
5. Belza A, Toubro S, Astrup A. The effect of caffeine, green tea and tyrosine on thermogenesis and energy intake. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:57-64.
6. Bérubé-Parent S, Pelletier C, Doré J, Tremblay A. Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24h energy expenditure and fat oxidation in men. *Br J Nutr* 2005; 94:432-6.
7. Ludy AJ, Mattes RD. The effects of hedonically acceptable red pepper doses on thermogenesis and appetite. *Physiol Behav* 2011; 102:251-8.
8. Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G, Hariri M, Darvishi L, Mofid MR. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: Review of current evidence. *Int J Prev Med* 2013; 4 (Suppl 1):S1-S7.
9. An K, Zhao D, Wang Z, Wu J, Xu Y, Xiao G. Comparison of different drying methods on Chinese ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): Changes in volatiles, chemical profile, antioxidant properties, and microstructure. *Food Chem* 2016; 197:1292-1300.

10. Dedov VN, Tran VH, Duke CC, Connor M, Christie MJ.; Mandadi, S.; Roufogalis, B.D. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists. *Br J Pharmacol* 2002; 137:793-8.
11. Iwasaki Y, Morita A, Iwasawa T, Kobata K, Sekiwa Y, Morimitsu Y, Kubota K, Watanabe T. A nonpungent component of steamed ginger -- [10]-shogaol -- increases adrenaline secretion via the activation of TRPV1. *Nutr Neurosci* 2006; 9:169-78.
12. Yoneshiro T, Saito M. Transient receptor potential activated brown fat thermogenesis as a target of food ingredients for obesity management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16:625-31.
13. Ahern GP. Transient receptor potential channels and energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24:554-60.
14. Saravanan G, Ponmurugan P, Deepa MA, Senthilkumar B. Anti-obesity action of gingerol: effect on lipid profile, insulin, leptin, amylase and lipase in male obese rats induced by a high-fat diet. *J Sci Food Agric* 2014; 94:2972-7.
15. Beattie JH, Nicol F, Gordon MJ, Reid MD, Cantlay L, Horgan GW, Kwun IS, Ahn JY, Ha TY. Ginger phytochemicals mitigate the obesogenic effects of a high-fat diet in mice: A proteomic and biomarker network analysis. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55:S203-13.
16. Henry CJ, Piggott SM. Effect of ginger on metabolic rate. *Hum Nutr Clin Nutr* 1987; 41:89-92.
17. Gregersen NT, Belza A, Jensen MG, Ritz C, Hels O, Frandsen E, Mela DJ, Astrup A. Acute effects of mustard, horseradish, black pepper and ginger on energy expenditure, appetite, ad libitum energy intake and energy balance in human subjects. *Br J Nutr* 2013; 14:556-63.
18. Mansour MS, Ni Y, Roberts AL, Kelleman M, RoyChoudhury A, St-Onge M. Ginger consumption enhances the thermic effect of food and promotes feelings of satiety without affecting metabolic and hormonal parameters in overweight men: A pilot study. *Metabolism* 2012; 61:1347-52.
19. Miyamoto M, Matsuzaki K, Katakura M, Hara T, Tanabe Y, Shido, O. Oral intake of encapsulated dried ginger root powder hardly affects human thermoregulatory function, but appears to facilitate fat utilization. *Int J Biometeorol* 2015; 59:1461-74.
20. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 1949; 109:1-9.
21. IOM (Institute of Medicine). Physical activity. In: Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (ed). *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients)*. National Academy Press: Washington, DC, 2002/2005; pp. 697-736

22. Shook RP, Hand GA, Blair SN. Top 10 research questions related to energy balance. *Res Q Exerc Sport* 2014; 85:49-58.
23. Hafekost K, Lawrence D, Mitrou F, O'Sullivan TA, Zubrick SR. Tackling overweight and obesity: does the public health message match the science? *BMC Med* 2013; 18:11-41.
24. Yu Y, Zick S, Li X, Zou P, Wright B, Sun D. Examination of the pharmacokinetics of active ingredients of ginger in humans. *AAPS J* 2011; 13:417-26.
25. Grzanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger - an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J Med Food* 2005; 8:125-32.
26. 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. *Int J Food Sci Nutr* 2014; 65:515-20.
27. Smeets AJ, Westerterp-Platenga MS. The acute effects of a lunch containing capsaicin on energy and substrate utilisation, hormones, and satiety. *Eur J Nutr* 2009; 48:229-34.
28. Lonac MC, Richards JC, Schweder MM, Johnson TK, Bell C. Influence of short-term consumption of the caffeine-free, epigallocatechin-3-gallate supplement, Teavigo, on resting metabolism and the thermic effect of feeding. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:298-304.
29. Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT, Litzinger AJ, Normolle DP, Alrawi S, Feng MR, Brenner DE. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:1930-6.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados obtidos no presente trabalho demonstram que a ingestão aguda de extrato seco de gengibre com 5% de gengirol não aumenta a termogênese induzida pela dieta de um café da manhã padronizado e não altera outros parâmetros avaliados, como consumo de oxigênio, quociente respiratório, temperatura axilar, pressão arterial e frequência cardíaca. Assim, propõe-se que intervenções crônicas sejam realizadas para esclarecer o potencial efeito termogênico atribuído aos compostos bioativos presentes no gengibre.

## 7. REFERÊNCIAS

AFZAL, M.; SAFER, A. M.; MENON, M. Green tea polyphenols and their potential role in health and disease. **Inflammopharmacology**, v. 23, n. 4, p. 151-61, Aug 2015.

AHERN, G. P. Transient receptor potential channels and energy homeostasis. **Trends Endocrinol Metab**, v. 24, n. 11, p. 554-60, Nov 2013.

AN, K. et al. Comparison of different drying methods on Chinese ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): Changes in volatiles, chemical profile, antioxidant properties, and microstructure. **Food Chem**, v. 197 Pt B, p. 1292-300, Apr 2016.

ASHCRAFT, C. M.; FRANKENFIELD, D. C. Validity Test of a New Open-Circuit Indirect Calorimeter. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 39, n. 6, p. 738-42, Aug 2015.

ASNIN, L.; PARK, S. W. Isolation and analysis of bioactive compounds in Capsicum peppers. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 55, n. 2, p. 254-89, 2015.

BELZA, A.; TOUBRO, S.; ASTRUP, A. The effect of caffeine, green tea and tyrosine on thermogenesis and energy intake. **Eur J Clin Nutr**, v. 63, n. 1, p. 57-64, Jan 2009.

BIESALSKI, H. K. et al. Bioactive compounds: definition and assessment of activity. **Nutrition**, v. 25, n. 11-12, p. 1202-5, 2009 Nov-Dec 2009.

BLASZKIEWICZ, M.; TOWNSEND, K. L. Adipose Tissue and Energy Expenditure: Central and Peripheral Neural Activation Pathways. **Curr Obes Rep**, v. 5, n. 2, p. 241-50, Jun 2016.

BLOND, E. et al. A new indirect calorimeter is accurate and reliable for measuring basal energy expenditure, thermic effect of food and substrate oxidation in obese and health. **Eur e-J Clin Nutr Metab**. v. 6, n. 1, e7ee15, 2011.

BRANSON, R. D.; JOHANNIGMAN, J. A. The measurement of energy expenditure. **Nutr Clin Pract**, v. 19, n. 6, p. 622-36, Dec 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa Nº 2, de 13 de maio de 2014. Determina a publicação da “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Diário Oficial da União, 14 de maio de 2014. Seção 1, p. 58-61.

BROWNER, W. S.; NEWMAN, T. B. Sample size and power based on the population attributable fraction. **Am J Public Health**, v. 79, n. 9, p. 1289-94, Sep 1989.

BÉRUBÉ-PARENT, S. et al. Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. **Br J Nutr**, v. 94, n. 3, p. 432-6, Sep 2005.

CATERINA, M. J. et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. **Nature**, v. 389, n. 6653, p. 816-24, Oct 1997.

CHRUBASIK, S.; PITTLER, M. H.; ROUFOGALIS, B. D. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. **Phytomedicine**, v. 12, n. 9, p. 684-701, Sep 2005.

DEDOV, V. N. et al. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists. **Br J Pharmacol**, v. 137, n. 6, p. 793-8, Nov 2002.

DONAHOO, W. T.; LEVINE, J. A.; MELANSON, E. L. Variability in energy expenditure and its components. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 7, n. 6, p. 599-605, Nov 2004.

DULLOO, A. G. The search for compounds that stimulate thermogenesis in obesity management: from pharmaceuticals to functional food ingredients. **Obes Rev**, v. 12, n. 10, p. 866-83, Oct 2011.

DULLOO, A. G. et al. Adaptive thermogenesis in human body weight regulation: more of a concept than a measurable entity? **Obes Rev**, v. 13 Suppl 2, p. 105-21, Dec 2012.

\_\_\_\_\_. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24, n. 2, p. 252-8, Feb 2000.

GORAN, M. I. Energy metabolism and obesity. **Med Clin North Am**, v. 84, n. 2, p. 347-62, Mar 2000.

GREGERSEN, N. T. et al. Acute effects of mustard, horseradish, black pepper and ginger on energy expenditure, appetite, ad libitum energy intake and energy balance in human subjects. **Br J Nutr**, v. 109, n. 3, p. 556-63, Feb 2013.

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. 125-32, 2005.

HALL, K. D. et al. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. **Am J Clin Nutr**, v. 95, n. 4, p. 989-94, Apr 2012.

HAUGEN, H. A.; CHAN, L. N.; LI, F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. **Nutr Clin Pract**, v. 22, n. 4, p. 377-88, Aug 2007.

HENRY, C. J.; PIGGOTT, S. M. Effect of ginger on metabolic rate. **Hum Nutr Clin Nutr**, v. 41, n. 1, p. 89-92, Jan 1987.

HUANG, X. F. et al. Capsaicin and its analogues: structure-activity relationship study. **Curr Med Chem**, v. 20, n. 21, p. 2661-72, 2013.

HURSEL, R.; WESTERTER-PLANTENGA, M. S. Thermogenic ingredients and body weight regulation. **Int J Obes (Lond)**, v. 34, n. 4, p. 659-69, Apr 2010.

\_\_\_\_\_. Catechin- and caffeine-rich teas for control of body weight in humans. **Am J Clin Nutr**, v. 98, n. 6 Suppl, p. 1682S-1693S, Dec 2013.

IOM (Institute of Medicine). Physical activity. In: *Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (ed). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients)*. National Academy Press: Washington, DC, 2002/2005.

IWASAKI, Y. et al. A nonpungent component of steamed ginger--[10]-shogaol--increases adrenaline secretion via the activation of TRPV1. **Nutr Neurosci**, v. 9, n. 3-4, p. 169-78, 2006 Jun-Aug 2006.

JANSSENS, P. L.; HURSEL, R.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. Nutraceuticals for body-weight management: The role of green tea catechins. **Physiol Behav**, v. 162, p. 83-7, Aug 2016.

JOLAD, S. D. et al. Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production. **Phytochemistry**, v. 65, n. 13, p. 1937-54, Jul 2004.

KANWAR, J. et al. Recent advances on tea polyphenols. **Front Biosci (Elite Ed)**, v. 4, p. 111-31, 2012.

KHAN, N.; MUKHTAR, H. Tea and health: studies in humans. **Curr Pharm Des**, v. 19, n. 34, p. 6141-7, 2013.

LEVINE, J. A. Measurement of energy expenditure. **Public Health Nutr**, v. 8, n. 7A, p. 1123-32, Oct 2005.

\_\_\_\_\_. Nonexercise activity thermogenesis--liberating the life-force. **J Intern Med**, v. 262, n. 3, p. 273-87, Sep 2007.

LI, Y. et al. Chemical characterization and antioxidant activities comparison in fresh, dried, stir-frying and carbonized ginger. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci**, v. 1011, p. 223-32, Feb 2016.

LOWELL, B. B.; BACHMAN, E. S. Beta-Adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. **J Biol Chem**, v. 278, n. 32, p. 29385-8, Aug 2003.

LUDY, M. J.; MATTES, R. D. The effects of hedonically acceptable red pepper doses on thermogenesis and appetite. **Physiol Behav**, v. 102, n. 3-4, p. 251-8, Mar 2011.

LUDY, M. J.; MOORE, G. E.; MATTES, R. D. The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans. **Chem Senses**, v. 37, n. 2, p. 103-21, Feb 2012.

MANSOUR, M. S. et al. Ginger consumption enhances the thermic effect of food and promotes feelings of satiety without affecting metabolic and hormonal parameters in overweight men: a pilot study. **Metabolism**, v. 61, n. 10, p. 1347-52, Oct 2012.

MARTINS, L.B. Ensaio clínico duplo-mascarado randomizado e placebo-controlado de adição do gengibre (*Zingiber officinale* Rosc.) no tratamento agudo da migrânea.

Dissertação (Mestrado em Ciências de Alimentos) - Belo Horizonte: Faculdade de Farmácia da UFMG. 2015. 86p

MASHHADI, N. S. et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. **Int J Prev Med**, v. 4, n. Suppl 1, p. S36-42, Apr 2013.

MATARESE, L. E. Indirect calorimetry: technical aspects. **J Am Diet Assoc**, v. 97, n. 10 Suppl 2, p. S154-60, Oct 1997.

MATSUMOTO, T. et al. Effects of capsaicin-containing yellow curry sauce on sympathetic nervous system activity and diet-induced thermogenesis in lean and obese young women. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)**, v. 46, n. 6, p. 309-15, Dec 2000.

MEYDANI, M.; HASAN, S. T. Dietary polyphenols and obesity. **Nutrients**, v. 2, n. 7, p. 737-51, Jul 2010.

MILES-CHAN, J. L.; DULLOO, A. G.; SCHUTZ, Y. Fasting substrate oxidation at rest assessed by indirect calorimetry: is prior dietary macronutrient level and composition a confounder? **Int J Obes (Lond)**, v. 39, n. 7, p. 1114-7, Jul 2015.

NILIUS, B. et al. Transient receptor potential cation channels in disease. **Physiol Rev**, v. 87, n. 1, p. 165-217, Jan 2007.

OGATA, H. et al. A novel approach to calculating the thermic effect of food in a metabolic chamber. **Physiol Rep**, v. 4, n. 4, Feb 2016.

RAHMANI, A. H.; SHABRMI, F. M.; ALY, S. M. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. **Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol**, v. 6, n. 2, p. 125-36, 2014.

RAINS, T. M.; AGARWAL, S.; MAKI, K. C. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. **J Nutr Biochem**, v. 22, n. 1, p. 1-7, Jan 2011.

RAMSEY, I. S.; DELLING, M.; CLAPHAM, D. E. An introduction to TRP channels. **Annu Rev Physiol**, v. 68, p. 619-47, 2006.

RUDDICK-COLLINS, L. C. et al. Methodological considerations for meal-induced thermogenesis: measurement duration and reproducibility. **Br J Nutr**, v. 110, n. 11, p. 1978-86, Dec 2013.

SAITO, M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. **Diabetes Metab J**, v. 37, n. 1, p. 22-9, Feb 2013.

SAITO, M.; YONESHIRO, T. Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans. **Curr Opin Lipidol**, v. 24, n. 1, p. 71-7, Feb 2013.

SAKAMOTO, T. et al. Dietary factors evoke thermogenesis in adipose tissues. **Obes Res Clin Pract**, v. 8, n. 6, p. e533-9, 2014 Nov-Dec 2014.

SEMWAL, R. B. et al. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. **Phytochemistry**, v. 117, p. 554-68, Sep 2015.

SHARMA, S. K.; VIJ, A. S.; SHARMA, M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. **Eur J Pharmacol**, v. 720, n. 1-3, p. 55-62, Nov 2013.

SHIXIAN, Q. et al. Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-O-methyltransferase. **J Med Food**, v. 9, n. 4, p. 451-8, 2006.

SMEETS, A. J.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. The acute effects of a lunch containing capsaicin on energy and substrate utilisation, hormones, and satiety. **Eur J Nutr**, v. 48, n. 4, p. 229-34, Jun 2009.

SRINIVASAN, K. Dietary spices as beneficial modulators of lipid profile in conditions of metabolic disorders and diseases. **Food Funct**, v. 4, n. 4, p. 503-21, Apr 2013.

TATARANNI, P. A. et al. Thermic effect of food in humans: methods and results from use of a respiratory chamber. **Am J Clin Nutr**, v. 61, n. 5, p. 1013-9, May 1995.

VENKATACHALAM, K.; MONTELL, C. TRP channels. **Annu Rev Biochem**, v. 76, p. 387-417, 2007.

VRIENS, J.; NILIUS, B.; VENNEKENS, R. Herbal compounds and toxins modulating TRP channels. **Curr Neuropharmacol**, v. 6, n. 1, p. 79-96, Mar 2008.

WAHYUNI, Y. et al. Secondary metabolites of Capsicum species and their importance in the human diet. **J Nat Prod**, v. 76, n. 4, p. 783-93, Apr 2013.

WANG, S. et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. **J Nutr Biochem**, v. 25, n. 1, p. 1-18, Jan 2014.

WATANABE, T.; OHNUKI, K.; KOBATA, K. Studies on the metabolism and toxicology of emerging capsinoids. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**, v. 7, n. 5, p. 533-42, May 2011.

WEIR, J. B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. **J Physiol**, v. 109, n. 1-2, p. 1-9, Aug 1949.

WESTERTERP, K. R. Diet induced thermogenesis. **Nutr Metab (Lond)**, v. 1, n. 1, p. 5, 8, 2004.

WESTERTERP-PLANTENGA, M. et al. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. **Physiol Behav**, v. 89, n. 1, p. 85-91, Aug 2006.

WHITING, S.; DERBYSHIRE, E.; TIWARI, B. K. Capsaicinoids and capsinoids. A potential role for weight management? A systematic review of the evidence. **Appetite**, v. 59, n. 2, p. 341-8, Oct 2012.

WHITING, S.; DERBYSHIRE, E. J.; TIWARI, B. Could capsaicinoids help to support weight management? A systematic review and meta-analysis of energy intake data. **Appetite**, v. 73, p. 183-8, Feb 2014.

YANG, C. S. et al. Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea. **Mol Nutr Food Res**, v. 60, n. 1, p. 160-74, Jan 2016.

YONESHIRO, T.; SAITO, M. Transient receptor potential activated brown fat thermogenesis as a target of food ingredients for obesity management. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 16, n. 6, p. 625-31, Nov 2013.

YU, Y. et al. Examination of the pharmacokinetics of active ingredients of ginger in humans. **AAPS J**, v. 13, n. 3, p. 417-26, Sep 2011.

ZHU, B. T. et al. Molecular modelling study of the mechanism of high-potency inhibition of human catechol-O-methyltransferase by (-)-epigallocatechin-3-O-gallate. **Xenobiotica**, v. 38, n. 2, p. 130-46, Feb 2008.

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.

ZSOMBOK, A. Vanilloid receptors--do they have a role in whole body metabolism? Evidence from TRPV1. **J Diabetes Complications**, v. 27, n. 3, p. 287-92, 2013 May-Jun 2013.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado (a) senhor (a), \_\_\_\_\_

**Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa** “Efeito de intervenções dietéticas específicas na obesidade e disfunções associadas.” O estudo objetiva avaliar se intervenções nutricionais promovem alterações antropométricas, de composição corporal, de consumo alimentar e bioquímicas em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Sua participação neste estudo é gratuita, não havendo pagamento ou vantagem de qualquer espécie. Você poderá se retirar do estudo a qualquer momento sem que isso lhe cause qualquer tipo de prejuízo. Durante a pesquisa, serão propostos dois tipos de intervenção: aguda e crônica.

Protocolo I: Ocorrerá em um dia de atendimento e consistirá na aplicação de questionário estruturado para obtenção de dados socioeconômicos, de saúde e relacionados ao consumo alimentar, além de avaliação antropométrica (peso, altura, circunferência da cintura e do quadril), composição corporal (gordura corporal e massa de gordura), gasto energético de repouso, pressão do sangue e coleta de sangue. Você deverá comer um nutriente ou refeição específica e após 30min, 1h, 2h, 3h e 4h de consumo alimentar, a avaliação do gasto energético, pressão do sangue e coleta de sangue serão repetidos para avaliar o efeito deste alimento ou nutriente para sua saúde.

Protocolo II: Ocorrerá em cinco encontros, sendo um deles o primeiro dia de atendimento e os outros com intervalos de 30, 60, 90 e 180 dias. Os atendimentos consistirão na aplicação de questionário estruturado para obtenção de dados de saúde, relacionados ao consumo alimentar, além de avaliação antropométrica (peso, altura, circunferência da cintura e do quadril), composição corporal (gordura corporal e massa de gordura), gasto energético de repouso, pressão arterial e coleta de sangue. Você receberá orientações nutricionais no intuito de promover estilo de vida saudável e plano alimentar para perda de peso.

Como é uma pesquisa com seres humanos, inconvenientes como necessidade de deslocamento até o local do atendimento, consequências do jejum de 12h, constrangimento no preenchimento dos questionários, defeitos ou falhas nos equipamentos, irritação da pele na hora da coleta de sangue, poderão vir a ocorrer, no entanto, todos os recursos necessários para reduzir esses impactos serão utilizados.

Todos os dados fornecidos são confidenciais, sendo garantido o sigilo das informações e a sua privacidade.

Eu li e compreendi as informações acima e aceito participar voluntariamente do projeto.

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Pesquisadores:

Adaliene Versiani Matos Ferreira/ [adaliene@mail.com](mailto:adaliene@mail.com) – (31) 3409-8036

Ana Maria dos Santos Rodrigues/ [anamarod@gmail.com](mailto:anamarod@gmail.com) – (31) 8788-6509

Lais Bhering Martins/ [laisbmnutri@gmail.com](mailto:laisbmnutri@gmail.com) – (31) 8518-2898

Nayara Mussi Monteze / [nayaramonteze@yahoo.com.br](mailto:nayaramonteze@yahoo.com.br) – (31) 9343-2012

Comitê de Ética em Pesquisa (31) 3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II- 2º andar – Sala 2005

Campus Pampulha. Belo Horizonte – MG – Brasil/ CEP: 31270-901

## APÊNDICE B - Protocolo de coleta de dados

1) Identificação	
Nome: _____	Sexo: (1) Feminino (2) Masculino Cod.: _____
Contato: _____	Estado Civil: (1) Solteiro (2) Casado DN ____/____/____ Idade ____ anos
Ativ. Física: (1) Não (2) Sim Tipo: _____	Frequência: _____ Duração: _____
Presença de doença: (1) Não (2) Sim, qual? _____	
Uso de medicamento: (1) Não (2) Sim, qual? _____	
Tabagista? (1) Não (2) Sim _____	
Bebida alcoólica: (1) Não (2) Sim, Tipo: _____ Frequência: _____ Quant: _____	
Perda de peso nos últimos 6 meses: (1) Não (2) Sim, quanto? _____	
Cirurgia para perda de peso: (1) Não (2) Sim DUM: ____/____/____ Ciclos regulares: (1) Não (2) Sim	
Consumo regular de genbire: (1) Não (2) Sim, frequência: _____ Quantidade: _____	
Obs.: _____	

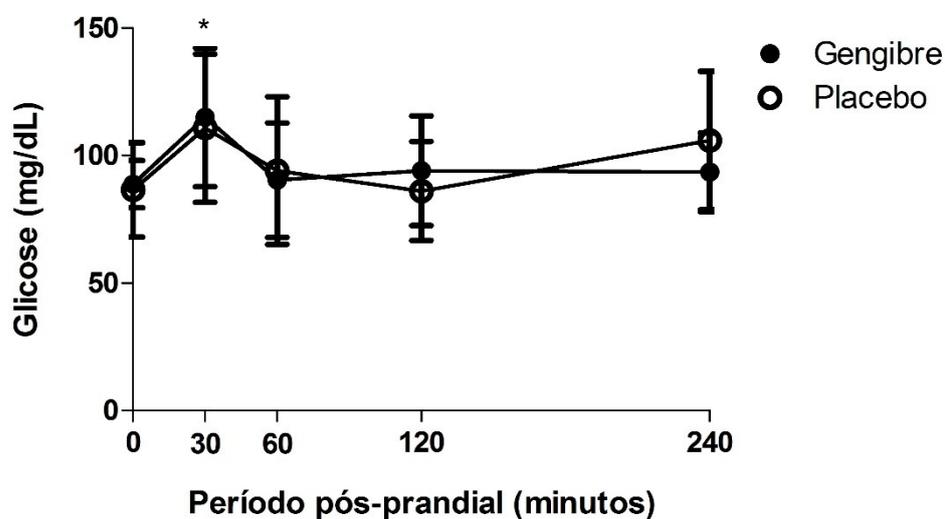
2) Avaliação Antropométrica			
	Avaliação inicial ____/____/____	Intervenção 1 ____/____/____	Intervenção 2 ____/____/____
Peso atual (kg)			
Altura (m)			
CC (cm)			
CQ (cm)			

3) Avaliação Composição Corporal			
	Avaliação inicial ____/____/____	Intervenção 1 ____/____/____	Intervenção 2 ____/____/____
Resistência			
Reactância			
Gordura corporal (%)			
Massa livre de gordura (%)			
Água corporal total (%)			
Massa livre de gordura (Kg)			

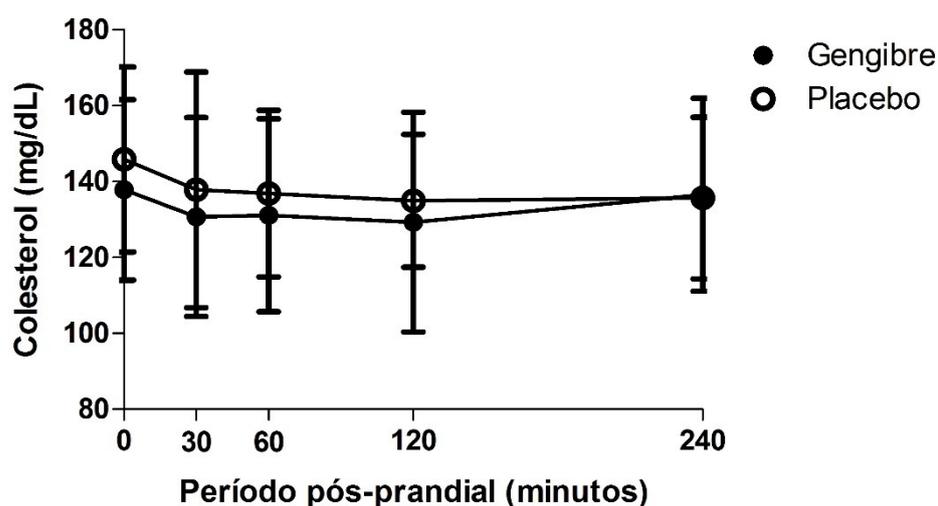
4) Pressão Arterial						
Avaliação inicial ____/____/____						
Intervenção 1 ____/____/____	Basal	30min	1h	2h	3h	4h
Intervenção 2 ____/____/____	Basal	30min	1h	2h	3h	4h

5) Calorimetria indireta						
Avaliação inicial ____/____/____			NEE =	25% =		
Intervenção 1 ____/____/____	Basal	30min	1h	2h	3h	4h
Intervenção 2 ____/____/____	Basal	30min	1h	2h	3h	4h

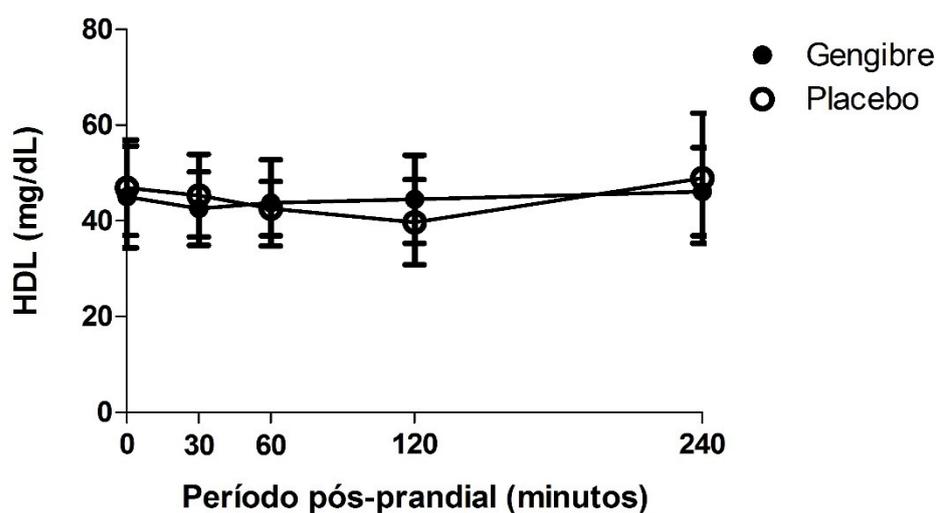
## APÊNDICE C - Gráficos e tabelas não incluídos no artigo original



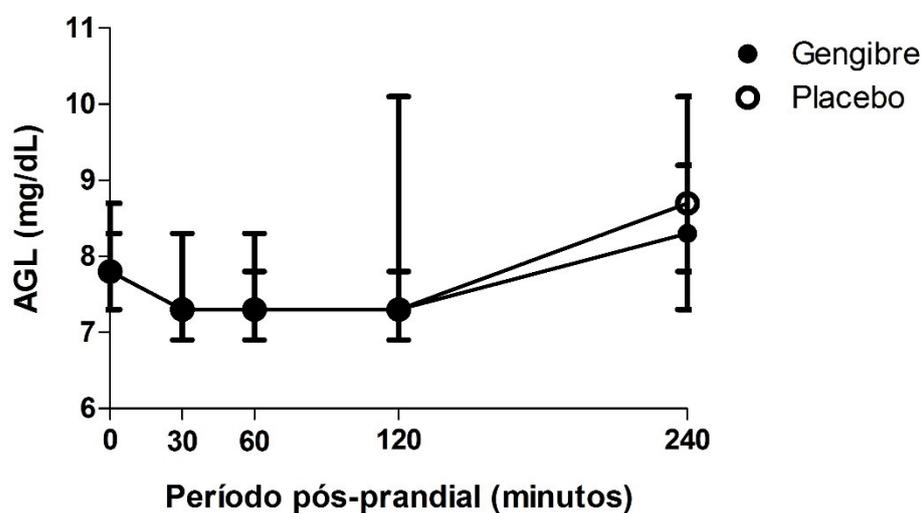
**Figura 9.** Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre (círculos pretos) ou placebo (círculos brancos) na glicemia pós-prandial. Valores são médias  $\pm$  DP. \*Diferença significativa entre valores basais e 30 minutos pós-prandiais, em ambas intervenções;  $P < 0,01$ .



**Figura 10.** Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre (círculos pretos) ou placebo (círculos brancos) no colesterol total sérico pós-prandial. Valores são médias  $\pm$  DP.



**Figura 11.** Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre (círculos pretos) ou placebo (círculos brancos) no HDL sérico pós-prandial. Valores são médias  $\pm$  DP.



**Figura 12.** Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre (círculos pretos) ou placebo (círculos brancos) nos ácidos graxos livres séricos pós-prandiais. Valores são médias  $\pm$  DP.

**Tabela 3.** Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre ou placebo na pressão arterial sistólica e diastólica, média  $\pm$  DP ou mediana (mín – máx)

Pressão arterial	Tempo	Gengibre	Placebo	P*
PAS	Basal	104 (89 – 139)	104 (86 – 135)	0,227
	30min pp	104 (95 – 144)	106 (95 – 129)	0,486
	60min pp	110 $\pm$ 10,2	108 $\pm$ 9,5	0,420
	120min pp	103 (96 – 143)	106 (92 – 126)	0,306
	180min pp	105 $\pm$ 10,3	106 $\pm$ 9,3	0,838
	240min pp	108 $\pm$ 10,5	106 $\pm$ 9,5	0,574
PAD	Basal	67 (58 – 90)	69 (57 – 82)	0,102
	30min pp	66 $\pm$ 10,8	66 $\pm$ 8,5	0,806
	60min pp	67 (53 – 94)	64 (53 – 87)	0,381
	120min pp	65 (57 – 112)	65 (53 – 83)	0,925
	180min pp	66 (53 – 90)	64 (59 – 93)	0,948
	240min pp	66 (55 – 98)	65 (55 – 85)	0,727

min: minutos; pp: pós-prandial

\*Teste t de Student pareado ou Wilcoxon (gengibre vs. placebo)

**Tabela 4.** Efeito agudo de café da manhã com extrato seco de gengibre ou placebo na frequência cardíaca, média  $\pm$  DP ou mediana (mín – máx)

	Tempo	Gengibre	Placebo	P*
FC	Basal	78 (61 – 84)	76 (58 – 93)	0,686
	30min pp	74 $\pm$ 7,7	75 $\pm$ 5,7	0,343
	60min pp	78 $\pm$ 8,1	77 $\pm$ 5,3	0,651
	120min pp	74 $\pm$ 8,5	75 $\pm$ 7,3	0,575
	180min pp	71 $\pm$ 11,3	72 $\pm$ 7,3	0,832
	240min pp	71 $\pm$ 5,6	73 $\pm$ 7,1	0,465

min: minutos; pp: pós-prandial

\* Teste t de Student pareado ou Wilcoxon (gengibre vs. placebo)

**ANEXOS****ANEXO A - Carta de aprovação do COEP da UFMG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Projeto: CAAE - 30409114.8.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Adaliene Versiani Matos Ferreira**  
**Departamento de Nutrição**  
**Escola de Enfermagem- UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 14 de maio de 2014, o projeto de pesquisa intitulado " **Efeito de intervenções dietéticas específicas na obesidade e disfunções associadas**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Prof. Maria Teresa Marques Amaral**  
**Coordenadora do COEP-UFMG**

## ANEXO B - Laudo técnico das cápsulas de extrato seco de gengibre



LAUDO DE ANÁLISES 03106113  
Gengibre ext seco

### GENGIROL

Cliente - AMPHORA LTDA Nota Fiscal - 042461 29/05/2013  
Quantidade - 0,200 KG  
Data de Fabricação - 24/10/2011 Lote do Fornecedor - GRE-111024  
Data de Validade - 24/10/2013 Procedência - CHINA  
Lote Interno - AUTO060607

Nome Químico/ou Botânico - ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE /  
Classe Terapêutica - COMBATE A NÁUSEAS E VÔMITOS/ TERMOGÊNICO  
Peso Molecular - N/A Fórmula Molecular - N/A  
DCB - N/A CAS - N/A

ARMAZENAR EM TEMPERATURA ENTRE 15 -30°C E UMIDADE RELATIVA DO AR ENTRE 40 -75%  
ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMETICAMENTE FECHADOS AO ABRIGO DA LUZ DIRETA E EM LOCAL SECO E AREJADO.

(*)	Análise / Componentes	Especificações	Resultados das Análises
-----	-----------------------	----------------	-------------------------

#### PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

APARÊNCIA	PÓ MARROM AMARELADO	CONFORME
ODOR	CARACTERÍSTICO	CONFORME
SABOR	CARACTERÍSTICO	CONFORME
IDENTIFICAÇÃO	POSITIVO	CONFORME
GRANULOMETRIA	100% PASSA EM 80 MESH	CONFORME
PERDA POR SECAGEM	MÁXIMO 10%	2,61%
SOLUBILIDADE	FACILMENTE SOLÚVEL EM ÁGUA	CONFORME
CINZAS	MÁXIMO 3,0%	1,48%
TEOR		
6-GINGEROL	INFORMATIVO	2,89%
GINGEROL	MÍNIMO 5%	5,06%
SULFATOS	MÁXIMO 0,5%	CONFORME
ARSÊNIO	MÁXIMO 2 PPM	CONFORME
CÁDMIO	MÁXIMO 1 PPM	CONFORME
CHUMBO	MÁXIMO 2 PPM	CONFORME
CLORETOS	MÁXIMO 1 PPM	CONFORME
FOSFATO ORGÂNICO	MÁXIMO 1 PPM	CONFORME
METAIS PESADOS	MÁXIMO 20 PPM	CONFORME
PESTICIDAS RESIDUAL	MÁXIMO 1 PPM	CONFORME
ANÁLISE MICROBIOLÓGICA		
CONTAGEM TOTAL DE PLACAS	MÁXIMO 1000 UFC/G	50 UFC/G
P. AERUGINOSAS	AUSENTE	AUSENTE
S. AUREUS	AUSENTE	AUSENTE
SALMONELLA	AUSENTE	AUSENTE
FNGOS E LEVEDURAS	MÁXIMO 50 UFC/G	10 UFC/G
STAPHYLOCOCCUS	NEGATIVO	CONFORME
ANFLATOXINAS	MÁXIMO 0,2 PPB	AUSENTE

#### Especificações e resultados de acordo com o Fabricante/Fornecedor

DATA DE EMISSÃO DO LAUDO DE ANÁLISE: 29/05/2012

ESPECIFICAÇÃO DE ACORDO COM O FABRICANTE

#### CONCLUSÃO(X) APROVADO

Informação Técnica - (\*) Os ensaios assinalados foram realizados pelo controle de qualidade do Fabricante/Fornecedor.

