

ARTIGO ORIGINAL

Consumo de pimenta chili e mortalidade em adultos italianos



Marialaura Bonaccio, PhD,^a Augusto Di Castelnuovo, PhD,^b Simona Costanzo, PhD,^a Emilia Ruggiero, MSc,^a Amalia De Curtis, BSc,^a Mariarosaria Persichillo, MSc,^a Claudio Tabolacci, PhD,^c Francesco Facchiano, MD, PhD,^c Chiara Cerletti, PhD,^a Maria Benedetta Donati, MD, PhD,^a Giovannide Gaetano, MD, PhD,^a Licia Iacoviello, MD, PhD^{a,d} em nome dos investigadores do Estudo Moli-sani

RESUMO

CONTEXTO A pimenta chili faz parte da dieta mediterrânea tradicional. Contudo, dados epidemiológicos sobre a associação entre a ingestão de pimenta chili e o risco de mortalidade são escassos, com falta de estudos com populações mediterrâneas.

OBJETIVOS Este estudo buscou investigar a associação entre consumo de pimenta chili e risco de óbito em uma grande amostra da população geral de adultos italianos, e investigar os mediadores biológicos responsáveis por essa associação.

MÉTODOS Foi realizada uma análise longitudinal com 22.811 homens e mulheres incluídos na coorte do Estudo Moli-sani (2005 a 2010). A ingestão de pimenta chili foi estimada pelo *Food Frequency Questionnaire* (Questionário de Frequência Alimentar) do EPIC (*European Prospective Investigation Into Cancer*/Investigação Prospectiva Europeia sobre o Câncer) e categorizada como não consumo/consumo raro, até 2 vezes/semana, >2 a ≤4 vezes/semana e >4 vezes/semana.

RESULTADOS Ao longo de um seguimento mediano de 8,2 anos, foram apurados 1.236 óbitos. As razões de risco multivariadas (RRs) para mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular (DCV) entre os participantes com consumo regular (>4 vezes/semana) em comparação aos com não consumo/consumo raro foram de 0,77 [intervalo de confiança (IC) 95%: 0,66 a 0,90] e 0,66 (IC 95%: 0,50 a 0,86), respectivamente. O consumo regular também esteve inversamente associado ao risco de óbito por cardiopatia isquêmica (RR: 0,56; IC 95%: 0,35 a 0,87) e por causas cerebrovasculares (RR: 0,39; IC 95%: 0,20 a 0,75). A associação entre consumo de pimenta chili e mortalidade total foi aparentemente mais forte nos indivíduos não hipertensos (valor de p para interação = 0,021). Entre os biomarcadores conhecidos de DCV, apenas a vitamina D sérica foi marginalmente responsável por essas associações.

CONCLUSÕES Em uma grande população mediterrânea de adultos, o consumo regular de pimenta chili está associado a um menor risco de mortalidade total e por DCV, independente dos fatores de risco para DCV e da adesão à dieta mediterrânea. Biomarcadores conhecidos de risco para DCV mediaram de forma apenas marginal a associação entre ingestão de pimenta chili e mortalidade.

Desde muito tempo, os temperos têm sido uma parte essencial da dieta mediterrânea (DM) tradicional e estão localizados, juntamente com as ervas, na base da pirâmide da DM tanto por suas propriedades nutricionais quanto por sua função como valiosos substitutos do sal (1,2,3). As pimentas chili, pertencentes ao gênero *Capsicum*, são nativas das Américas Central e do Sul, mas estão amplamente pre-



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartment of Epidemiology and Prevention, IRCCS Neuromed, Via dell'Elettronica, Pozzilli, Itália; ^bMediterranea Cardiocentro, Napoli, Itália; ^cDepartment of Oncology and Molecular Medicine, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Itália; e ^dDepartment of Medicine and Surgery, Research Center in Epidemiology and Preventive Medicine (EPIMED), University of Insubria, Varese, Itália. A fase de recrutamento do Estudo Moli-sani foi financiada por subsídio de pesquisa da Pfizer Foundation (Roma, Itália), do Italian Ministry of University and Research (MIUR, Roma, Itália)- Programma Triennale di Ricerca, Decreto no. 1588, e do Instrumentation Laboratory, Milão, Itália. Os Drs. Bonaccio e Tabolacci foram financiados por um Fondazione Umberto Veronesi Fellowship. A Dra. Costanzo recebeu um subsídio de viagem da Fondazione Umberto Veronesi. As presentes análises foram parcialmente financiadas por um subsídio à Dra. Bonaccio do Italian Ministry of Health 2013 subsídio número GR-2013-02356060, um subsídio à Dra. Iacoviello da Italian Association for Cancer Research (AIRC) (AIRC "5xMILLE" n. 12237), e um subsídio à Dra. Iacoviello como associada do BiomarCaRE (Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) pelo European Commission Seventh Framework Programme FP7/2007-2013 (HEALTH-F2-2011-278913). Os financiadores não tiveram nenhuma participação no desenho do estudo; na coleta, análise e interpretação de dados; na redação do manuscrito; ou na decisão de enviar o artigo para publicação. Todos os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

AF = atividade física
CI = cardiopatia isquêmica
CID-9 = Classificação Internacional de Doenças - 9ª revisão
CV = coeficiente de variabilidade
DCV = doença cardiovascular
DM = dieta mediterrânea
EDM = escore da dieta mediterrânea
HDL = lipoproteína de alta densidade (<i>high-density lipoprotein</i>)
IC = intervalo de confiança
IMC = índice de massa corporal
NRI = índice de reclassificação líquida (<i>net reclassification index</i>)
NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
PCR = proteína C-reativa
RR = razão de risco

sentes na dieta de diferentes culturas ao redor do mundo (4) e são utilizadas para temperar pratos tradicionais de regiões do sul da Itália.

Os benefícios da pimenta chili para a saúde foram atribuídos à capsaicina, seu principal composto picante, que demonstrou favorecer a melhoria da função cardiovascular e da regulação metabólica em estudos experimentais e populacionais (5). Além de suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas e de seus efeitos ateroprotetores (4), há relatos de que a capsaicina induz a apoptose de células tumorais (6); entretanto, concentrações elevadas provavelmente geram efeitos deletérios (7).

Estudos em humanos concluíram que a ingestão de pimenta chili facilita a perda de peso por meio da ativação de diferentes receptores e do melhor controle da insulina (8). Evidências de um grande estudo epidemiológico parecem corroborar as propriedades emagrecedoras da pimenta chili ao demonstrar associações inversas

com a incidência de sobrepeso/obesidade (9).

Mais recentemente, estudos em animais revelaram uma interação entre capsaicina dietética e microbiota intestinal como um novo mecanismo para o efeito antiobesidade da capsaicina, que age por meio da prevenção da disbiose microbiana, da disfunção da barreira intestinal e da inflamação crônica de baixo grau (10). Até o momento, evidências epidemiológicas abordando longitudinalmente a associação do consumo de pimenta chili com risco de doença/mortalidade são escassas.

Com exceção de dois estudos populacionais da China (11) e dos Estados Unidos (12), ambos demonstrando associação entre baixo risco de mortalidade e ingestão regular de pimenta chili, nenhuma investigação epidemiológica sobre os potenciais benefícios para a saúde associados ao consumo de pimenta está atualmente disponível a partir de cortes europeias ou áreas mediterrâneas. Além disso, nenhum dos estudos mencionados acima abordou os possíveis mecanismos biológicos por meio dos quais a ingestão regular de pimenta chili pode proporcionar as vantagens observadas para a saúde.

O objetivo primário deste estudo foi estimar prospectivamente a associação entre o consumo de pimenta chili e a mortalidade total e por causa específica em um grande população mediterrânea de homens e mulheres adultos; como propósito secundário, investigamos alguns mecanismos biológicos que poderiam estar no caminho entre o consumo de pimenta e mortalidade analisando a possível contribuição de marcadores estabelecidos de risco cardiovascular. Finalmente, analisamos se a inclusão da pimenta chili foi capaz de melhorar a predição de risco associada a um escore da dieta mediterrânea (EDM) tradicional.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. Utilizamos dados do Estudo Moli-sani, um estudo de coorte prospectiva estabelecido entre 2005 e 2010 com a inclusão de 24.325 homens e mulheres (≥ 35 anos de idade) recrutados aleatoriamente da população geral de Molise, uma região mediterrânea do sul da Itália, com o objetivo principal de investigar os fatores de risco genéticos e ambientais de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e tumorais. Detalhes do Estudo Moli-sani foram descritos anteriormente (13).

Foram excluídos participantes que relataram ingestões de energia implausíveis (< 800 kcal/dia em homens e < 500 kcal/dia em mulheres ou > 4.000 kcal/dia em homens e > 3.500 kcal/dia em mulheres; 3,2%), assim como indivíduos com questionários médicos/dietéticos não confiáveis (1% e 3,9%, respectivamente), indivíduos com informações faltantes sobre as principais covariáveis (0,3%), exposição (0,4%) e mortalidade por causa específica (0,2%) e 23 participantes (0,1%) que foram perdidos no seguimento. A amostra final incluiu 22.811 indivíduos.

A mortalidade da coorte no seguimento foi coletada até 31 de dezembro de 2015. As mortalidades geral e por causa específica foram avaliadas pelo registro de mortalidade da Itália (registro ReNCaM), validadas pelos atestados de óbito na Itália (formulário ISTAT) e codificadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças - 9ª revisão (CID-9).

A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) incluiu óbitos por doenças do sistema circulatório, quando a causa subjacente do óbito incluiu os códigos CID-9 de 390 a 459. Os códigos CID-9 de 430 a 438 foram utilizados para definir a causa específica do óbito por doença cardiovascular, e os códigos CID-9 de 410 a 414 e 429 por cardiopatia isquêmica (CI). Foi considerado óbito por câncer quando a causa subjacente do óbito incluiu os códigos CID-9 de 140 a 208.

Óbitos não causados por DCV nem por câncer foram incluídos no grupo "mortalidade por outras causas". O Estudo Moli-sani está em conformidade com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade Católica em Roma, Itália. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

AValiação DAS COVARIÁVEIS. Histórico de doença cardiovascular (angina, infarto do miocárdio, procedimentos de revascularização, doenças arteriais periféricas e eventos cerebrovasculares) foi autorrelatado e confirmado por registros médicos e terapia. Histórico de câncer foi autorrelatado e confirmado por registros médicos. Hipertensão, hiperlipidemia e diabetes foram definidos pelo uso de tratamento farmacológico.

Atividade física (AF) de lazer foi expressa como o gasto energético diário em equivalente metabólico de tarefa-horas/dia para esportes, caminhada e jardinagem. Foram mensurados altura e peso, e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado como kg/m² e então agrupado em três categorias: peso normal (≤ 25), sobrepeso (>25 a <30) ou obesidade (≥ 30).

Os indivíduos foram classificados entre aqueles que nunca fumaram, fumantes atuais ou ex-fumantes (que deixaram de fumar há pelo menos 1 ano). O nível educacional foi baseado na mais alta qualificação obtida e foi categorizado em até o nível secundário inferior (aproximadamente ≤ 8 anos de estudo), secundário superior (>8 a ≤ 13 anos) e pós-secundário (>13 anos).

A classe social ocupacional baseou-se no esquema de classificação do Registro Geral, baseado na ocupação, e classificados como anteriormente descrito dentro da população do Estudo Moli-sani (14), e categorizada em ocupações profissionais/administrativas, ocupações qualificadas não manuais, ocupações qualificadas manuais, ocupações parcialmente qualificadas, e indivíduos sem qualificação, aposentados/donas de casa, desempregados/não classificados.

AVALIAÇÃO DIETÉTICA. A ingestão de alimentos durante o ano anterior à inclusão no estudo foi avaliada pelo *Food Frequency Questionnaire* (Questionário de Frequência Alimentar) do estudo EPIC (*European Prospective Investigation Into Cancer/Investigação Prospectiva Europeia sobre o Câncer*), validade e adaptado para a população italiana (15). A frequência da ingestão de pimenta chili foi estimada por meio da seguinte pergunta: “Com que frequência você consome alimentos contendo pimenta?”, e as possíveis respostas eram “nunca ou quase nunca”, “às vezes”, “frequentemente” e “muito frequentemente”.

O consumo semanal de pimenta chili foi então categorizado em nunca/raramente, até 2 vezes/semana, >2 a ≤ 4 vezes/semana e >4 vezes/semana. O consumo de outras ervas e temperos, incluindo alho, salsa e pimenta-do-reino, foi categorizado como sim/não.

A adesão à DM tradicional foi avaliada por meio do EDM desenvolvido por Trichopoulos et al. (16), o qual foi obtido atribuindo um ponto para alimentos saudáveis (frutas e oleaginosas, vegetais, legumes, peixe, cereais, razão entre gordura monoinsaturada e saturada) cujo consumo esteve acima das medianas de consumo específicas por sexo encontradas na população do Estudo Moli-sani, livre de DCV, câncer e diabetes; alimentos supostamente prejudiciais (carne e laticínios) foram pontuados positivamente se o seu consumo estivesse abaixo da mediana. O consumo de todos os outros alimentos recebeu 0 ponto. Quanto ao álcool, homens que consumiam 10 a 50 g/dia e mulheres que consumiam

5 a 25 g/dia receberam um ponto; caso contrário, o escore foi 0. O EDM variou de 0 a 9 (o último refletindo adesão máxima). O grupo dos vegetais incluídos no EDM não incluía pimentão-doce; este foi utilizado como uma covariável na análise de sobrevivência e também testado de forma independente como preditor de mortalidade.

O teor antioxidante dos alimentos foi avaliado por um escore determinando o teor de vitaminas antioxidantes e de fitoquímicos de cada grupo alimentar e variou de -99 a 99 , com valores mais altos indicando consumo elevado de alimentos ricos em antioxidantes (17). O teor de polifenol da dieta foi mensurado pelo escore do teor de polifenol, calculado como no estudo de Pounis et al. (18).

A variedade no consumo de frutas e/ou vegetais foi avaliada por quatro Escores de Diversidade da Dieta diferentes (frutas, vegetais, subgrupos de vegetais e frutas/vegetais combinados), seguindo abordagens semelhantes às testadas nas coortes do EPIC (19). A diversidade foi concebida como o número total de vegetais/frutas individuais consumidos pelo menos uma vez em 2 semanas.

BIOMARCADORES DO RISCO DE DCV. Foram coletadas, por punção venosa antecubital, amostras de sangue dos participantes após eles fazerem jejum noturno e evitarem fumar por pelo menos 6 h. Lipídios séricos [colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein*, HDL), triglicerídeos] e glicemia sanguínea foram testados por métodos de reação enzimática utilizando um aparelho automático (ILab 350; Instrumentation Laboratory, Milão, Itália).

O controle de qualidade para os exames de lipídios e glicemia foi obtido por um padrão comercial (Ser 1 e Ser 2) oferecido pelo Instrumentation Laboratory e por um *pool* sérico próprio padronizado. Os coeficientes de variabilidade (CVs) foram respectivamente 4,9%, 5,2% e 4% para colesterol; 3,2%, 3% e 4,5% para colesterol HDL; 5,2%, 5,3% e 5% para triglicerídeos; e 4,7%, 4,1% e 3,9% para glicemia sanguínea.

A proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade foi mensurada em amostras séricas frescas por ensaio imunoturbidimétrico reforçado por partículas (ILab 350). O controle de qualidade para a PCR foi mantido utilizando um *pool* sérico próprio e padrão laboratorial interno de 1,5 mg/L; os CVs entre os dias para a PCR foram de 5,5% e 4,2%, respectivamente. A análise hemocromotométrica foi realizada por contagem celular (Coulter HMX; Beckman Coulter, Milão, Itália) em até 3 h após a coleta de sangue.

O controle de qualidade foi realizado utilizando três diferentes níveis de padrões An (anormal) I, An II e Normal (Coulter HMX). O CV para glóbulos brancos foi de 6,2%, 3,3% e 3,0% para An I, An II e Normal, respectivamente. Foram mensurados os níveis de N-terminal do

TABELA 1 Características basais da população do estudo de acordo com a ingestão de pimenta chili na coorte do estudo Moli-sani (N = 22.811)

	Ingestão de pimenta chili (vezes/semana)				Valor de p
	Nenhuma vez/raramente (n = 7.689, 33,7%)	Até 2 (n = 4.360, 19,1%)	>2 a ≤4 (n = 5.216, 22,9%)	>4 (n = 5.546, 24,3%)	
Veze/s/semana	0,0	0,8 ± 0,4	2,8 ± 0,6	7,0 ± 3,8	—
Idade, anos	55 ± 13	54 ± 11	55 ± 11	56 ± 11	<0,0001
Masculino	34,6	50,7	52,5	58,8	<0,0001
Educação pós-secundária	11,5	14,1	13,4	13,5	<0,0001
Trabalhadores profissionais/administrativos	18,7	21,3	21,8	21,6	<0,0001
Fumantes	18,6	22,0	24,8	28,1	0,0022
AF de lazer, MET-h/dia	3,4 ± 3,8	3,3 ± 3,7	3,7 ± 4,0	3,7 ± 4,4	<0,0001
Medicamentos para diabetes	4,3	4,6	4,9	5,5	0,015
Medicamentos para hipertensão	27,3	25,8	27,0	28,8	0,016
Medicamentos hipolipemiantes	7,4	7,0	7,7	8,5	0,0011
Doença cardiovascular	4,8	5,2	4,8	6,0	0,010
Câncer	3,9	3,0	3,1	2,6	0,0090
Escore da dieta mediterrânea*	4,2 ± 1,6	4,3 ± 1,6	4,4 ± 1,6	4,8 ± 1,6	<0,0001
Consumo de pimentão-doce, g/dia	2,7 ± 3,2	2,8 ± 2,9	3,2 ± 3,3	3,7 ± 3,9	<0,0001
Pimenta-do-reino [†]	11,0	19,3	25,0	26,0	<0,0001
Alho [†]	82,6	85,0	89,3	92,4	<0,0001
Salsa [†]	91,7	95,1	95,6	96,7	<0,0001

Valores expressos em média ± DP ou %, a menos que indicado de outra forma. Médias e valores de p estão ajustados para idade, sexo e ingestão de energia (kcal/dia).
AF = atividade física; MET = equivalente metabólico de tarefa (*metabolic equivalent of task*).
* Não incluindo o consumo de pimentão-doce.
† O consumo de pimentão-doce, alho e salsa foi relatado como a prevalência de consumidores.

peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), troponina I de alta sensibilidade (hsTnI), apolipoproteína A1 (ApoA), apolipoproteína B100 (ApoB100), lipoproteína a [Lp(a)], marcadores da função renal (cistatina C, creatinina), insulina, peptídeo C e vitamina D sérica no âmbito do projeto colaborativo BiomarcCaRE (*Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment across Europe/Avaliação de Biomarcadores de Risco Cardiovascular na Europa*) (20).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As características basais dos participantes por categorias de ingestão de pimenta chili foram resumidas e comparadas utilizando a análise de variância ajustada para idade, sexo e ingestão de energia [procedimento ENMOD para variáveis categóricas e procedimento GLM para variáveis contínuas no software SAS, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA)] (Tabela 1).

As estimativas do risco de mortalidade foram expressas como razões de risco (RRs) com intervalo de confiança (IC) de 95% e calculadas utilizando modelos de regressão de Cox considerando o tempo de inclusão no estudo e o risco competitivo de óbito por outras causas. As RRs ajustadas multivariáveis foram calculadas entre quatro categorias de consumo (nunca/consumo raro—categoria de referência, até 2 vezes/semana, >2 a ≤4 vezes/semana, e >4 vezes/semana) e também considerando consumidores em comparação aos não consumidores.

Com base em relatos previamente publicados e na plausibilidade biológica, dois modelos multivariáveis

foram criados: o primeiro (modelo 1) foi ajustado para idade (contínua), sexo e ingestão de energia (kcal/dia; contínua); o segundo (modelo 2) conforme o modelo 1 e também controlado para nível educacional, classe social ocupacional, tabagismo, AF de lazer, tratamento para diabetes, medicamento para hipertensão, medicamentos hipolipemiantes, histórico de DCV ou câncer na linha de base, EDM (contínuo), consumo de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa e pimenta-do-reino (sim/não).

Vários painéis de biomarcadores foram testados como possíveis mediadores da associação entre ingestão de pimenta chili e risco de mortalidade. Além da troponina cardíaca (hsTnI) e do NT-proBNP, testamos biomarcadores da função renal (cistatina C, creatinina), metabolismo da glicose (glicemia sanguínea, insulina, peptídeo C), metabolismo de lipídios [colesterol total do sangue, colesterol HDL, triglicerídeos, Lp(a), apoA1 e apoB100], vitamina D sérica, marcadores inflamatórios (PCR e glóbulos brancos), e um painel incluindo pressão arterial sistólica e diastólica e IMC.

O modelo multivariado 2 serviu de referência para a análise de mediação utilizada para quantificar a contribuição de cada conjunto de potenciais mediadores, que foram incluídos de forma alternada no modelo 2. Para a análise de mediação, foi utilizado o macro %MEDIATE no SAS (21), que calcula o ponto e as estimativas de intervalo do percentual do efeito da exposição explicado por uma ou mais das variáveis intermediárias, com IC

95% e valores de p. Os biomarcadores foram inseridos na análise de mediação como quintis ordenados.

As análises de subgrupo foram realizadas em uma amostra saudável (indivíduos sem DCV nem câncer e que não estavam utilizando medicamentos para diabetes na linha de base) e excluindo óbitos precoces (seguimento >2 anos). Testamos a interação entre pimenta chili e um grande painel de potenciais modificadores de efeito introduzindo em uma análise de Cox o produto da multiplicação do consumo de pimenta (sim vs. não) × um determinado modificador de efeito (duas categorias, com exceção da adesão à DM, com três categorias).

O consumo de pimenta chili (não consumo/consumo raro = 0 ponto; consumo regular = 1 ponto) foi incluído como um componente adicional do EDM original, originando assim um EDM “complementado” com pimenta, variando de 0 a 10; a fim de possibilitar a comparação entre os escores, eles foram inseridos nas análises de risco de forma escalonada de acordo com seu desvio padrão.

A área abaixo das curvas características de operação do receptor, o índice de reclassificação líquida (*net reclassification index*, NRI) e a melhoria integrada da discriminação (22) foram utilizados para quantificar o valor preditivo do EDM “complementado” com o consumo de pimenta chili em relação ao EDM tradicional. Para estimar essas métricas, o tempo de seguimento foi censurado em 10 anos. As categorias de risco escolhidas para o cálculo do NRI foram <5% e ≥5%. As taxas de mortalidade observadas ao longo do tempo foram apresentadas como curvas obtidas utilizando o procedimento LIFETEST do SAS. Foram utilizadas variáveis fictícias (*dummy variables*) para os valores ausentes. Variáveis com assimetria positiva foram submetidas a transformação logarítmica. As análises de subgrupo e interação foram realizadas excluindo as categorias ausentes. A análise dos dados foi gerada utilizando o *software* SAS/STAT, versão 9.4 do Sistema SAS para Windows 2009.

RESULTADOS

O consumo regular (>4 vezes/semana) de pimenta chili foi relatado por 24,3% dos participantes do estudo, enquanto 33,7% declararam consumir nunca/raramente (Tabela 1). Os consumidores regulares eram mais propensos a serem homens e ligeiramente mais velhos e a relatarem um maior nível educacional e ocupação; além disso, apresentaram maior prevalência de fatores de risco (diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e histórico de DCV), mas maior AF de lazer (Tabela 1). O consumo maior de pimenta chili também esteve associado a maior adesão à DM, a maior consumo de outros temperos (Tabela 1), e a uma dieta de melhor qualidade global, de acordo com o teor dietético de polifenóis e de antioxidantes (Tabela On-line 1). Os consumidores

regulares também tendiam a apresentar níveis mais elevados de lipídios e de glicemia no sangue e maior IMC, e contagem ligeiramente mais elevada de glóbulos brancos, enquanto não foram observadas diferenças significativas para PCR (Tabela On-line 2). Os níveis de NT-proBNP foram mais baixos nos consumidores regulares, enquanto os níveis de troponina I e vitamina D sérica tiveram maior probabilidade de estar associados a maior consumo de pimenta chili.

Durante um seguimento mediano de 8,2 anos (amplitude interquartil: 7,3 a 9,3 anos; 187.584 pessoas-ano), foram apurados 1.236 óbitos (DCV = 444, CI/cerebrovascular = 258, câncer = 482 e 310 por outras causas). Em um modelo ajustado apenas para idade, sexo e ingestão de energia, o consumo regular (>4 vezes/semana) de pimenta chili esteve associado a um risco 23% (IC 95%: 10% a 34%) menor de mortalidade por todas as causas em oposição ao não consumo/consumo raro, e os resultados permaneceram essencialmente inalterados no modelo totalmente ajustado (Tabela 2).

Em comparação com os indivíduos que relataram não consumo/consumo raro, os consumidores regulares apresentaram um risco 34% (14% a 50%) menor de mortalidade por DCV, enquanto as RRs multivariadas para CI e óbito cerebrovascular foram de 0,56 (IC 95%: 0,35 a 0,87) e 0,39 (CI 95%: 0,20 a 0,75), respectivamente (Tabela 2).

Para todos os desfechos de mortalidade em estudo, não foi possível encontrar uma relação dose-resposta progressiva com o consumo de pimenta chili, indicando que a vantagem real em termos de melhoria da sobrevida é provavelmente atribuível ao consumo de pimenta chili em vez de o seu não consumo (Tabela 2). As taxas de mortalidade e estimativas de Kaplan-Meier multivariadas para consumidores vs. não consumidores/consumidores raros estão bem afastadas (Ilustração Central).

O risco de mortalidade por câncer foi afetado ligeiramente, embora não de forma significativa, pelo consumo de pimenta chili, apesar de ter sido observada uma tendência decrescente (Tabela 2). Por fim, o consumo de pimenta chili esteve inversamente associado a mortalidade por outras causas (Tabela 2). O consumo de pimentão-doce esteve associado a um menor risco de mortalidade total e por CI, enquanto foi encontrada associação com mortalidade cerebrovascular (Tabela On-line 3), após ajuste para potenciais confundidores.

Os biomarcadores estabelecidos de DCV não modificaram consideravelmente a relação entre pimenta chili e mortalidade, embora os níveis séricos de vitamina D e de biomarcadores do metabolismo de lipídios tenham exercido um papel marginal, explicando 6,1% e 5,3% da associação com mortalidade por todas as causas, respectivamente (Tabela 3). As análises de subgrupo

TABELA 2 Ingestão de pimenta chili e risco de óbito na coorte do Estudo Moli-sani (N = 22.811)

	Consumo semanal de pimenta chili				Consumidores vs. não consumidores/ consumidores raros
	Nenhum/raro	Até 2 vezes/semana	>2 a ≤4 vezes/semana	>4 vezes/semana	
Mortalidade por todas as causas	500/7.689	212/4.360	244/5.216	280/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,74 (0,63-0,87)	0,73 (0,63-0,85)	0,75 (0,65-0,87)	0,74 (0,66-0,83)
Modelo 1	ref	0,85 (0,73-1,00)	0,80 (0,69-0,94)	0,77 (0,66-0,89)	0,80 (0,72-0,90)
Modelo 2	ref	0,86 (0,73-1,01)	0,82 (0,70-0,96)	0,77 (0,66-0,90)	0,81 (0,72-0,92)
Mortalidade cardiovascular	193/7.689	73/4.360	91/5.216	87/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,66 (0,50-0,86)	0,71 (0,55-0,91)	0,60 (0,47-0,77)	0,65 (0,54-0,79)
Modelo 1	ref	0,84 (0,64-1,10)	0,86 (0,67-1,11)	0,69 (0,54-0,90)	0,79 (0,65-0,96)
Modelo 2	ref	0,81 (0,61-1,06)	0,85 (0,66-1,10)	0,66 (0,50-0,86)	0,77 (0,63-0,94)
Mortalidade por cardiopatia isquêmica	74/7.689	22/4.360	37/5.216	29/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,52 (0,32-0,83)	0,75 (0,50-1,11)	0,52 (0,34-0,80)	0,60 (0,44-0,81)
Modelo 1	ref	0,62 (0,38-1,00)	0,87 (0,58-1,29)	0,58 (0,37-0,89)	0,69 (0,50-0,94)
Modelo 2	ref	0,60 (0,37-0,97)	0,86 (0,57-1,30)	0,56 (0,35-0,87)	0,67 (0,48-0,94)
Mortalidade cerebrovascular	48/7.689	15/4.360	21/5.216	12/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,54 (0,30-0,97)	0,65 (0,39-1,09)	0,33 (0,18-0,63)	0,50 (0,34-0,75)
Modelo 1	ref	0,72 (0,40-1,29)	0,84 (0,50-1,42)	0,41 (0,21-0,78)	0,64 (0,43-0,97)
Modelo 2	ref	0,67 (0,37-1,21)	0,82 (0,48-1,39)	0,39 (0,20-0,75)	0,62 (0,40-0,96)
Mortalidade por câncer	173/7.689	88/4.360	98/5.216	123/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,89 (0,69-1,15)	0,85 (0,66-1,09)	0,95 (0,76-1,20)	0,90 (0,75-1,08)
Modelo 1	ref	0,95 (0,73-1,23)	0,86 (0,67-1,10)	0,89 (0,70-1,13)	0,89 (0,74-1,08)
Modelo 2	ref	0,97 (0,74-1,26)	0,86 (0,67-1,11)	0,89 (0,70-1,14)	0,90 (0,74-1,10)
Mortalidade por outras causas	134/7.689	51/4.360	55/5.216	70/5.546	–
Modelo não ajustado	ref	0,66 (0,48-0,92)	0,61 (0,45-0,84)	0,70 (0,52-0,94)	0,66 (0,53-0,83)
Modelo 1	ref	0,77 (0,56-1,07)	0,68 (0,50-0,94)	0,74 (0,55-0,99)	0,73 (0,58-0,92)
Modelo 2	ref	0,80 (0,57-1,10)	0,72 (0,52-1,00)	0,78 (0,58-1,06)	0,77 (0,61-0,96)

Valores expresso em eventos/n de indivíduos ou razão de risco (intervalo de confiança de 95%). Modelo 1 = razões de risco com intervalo de confiança de 95% obtidas a partir do modelo multivariado ajustado para idade, sexo e ingestão de energia. Modelo 2 = conforme o modelo 1 e ajustado também para nível educacional, classe ocupacional, tabagismo, atividade física de lazer, doença cardiovascular, câncer, medicamentos para diabetes, medicamentos hipolipemiantes, medicamentos para hipertensão, Escore da Dieta Mediterrânea (não incluindo a ingestão de pimentão-doce), ingestão de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa, pimenta-do-reino (sim/não).
ref = referência.
* p < 0,05.

não demonstraram diferença de efeito entre os níveis das principais covariáveis, com exceção de hipertensão, o que provavelmente modificou a magnitude da associação entre ingestão de pimenta chili e risco de mortalidade total. Especificamente, o efeito positivo da pimenta chili foi mais forte em indivíduos sem hipertensão (p para interação = 0,021) (Tabela 4). A qualidade geral da dieta, mensurada pelo EDM, não foi um modificador de efeito da relação entre pimenta chili e risco de mortalidade.

O risco de mortalidade por DCV associado ao aumento de um DP no EDM foi de 0,92 (IC 95%: 0,83 a 1,02) e diminuiu para 0,89 (IC 95%: 0,80 a 0,98) em associação com o aumento de um DP no EDM “complementado” com pimenta chili. Da mesma forma, a redução do risco de óbito por CI/cerebrovascular foi de 15% para 19%, ao passo que não foram observadas modificações significativas para mortalidade por câncer ou por outras causas (dados não apresentados). A inclusão do consumo de pimenta chili como componente adicional do EDM tradicional não aumentou a capacidade discriminatória do modelo, com exceção da mortalidade cerebrovascular. Entretanto, a melhoria na predição associada ao EDM complementado com o

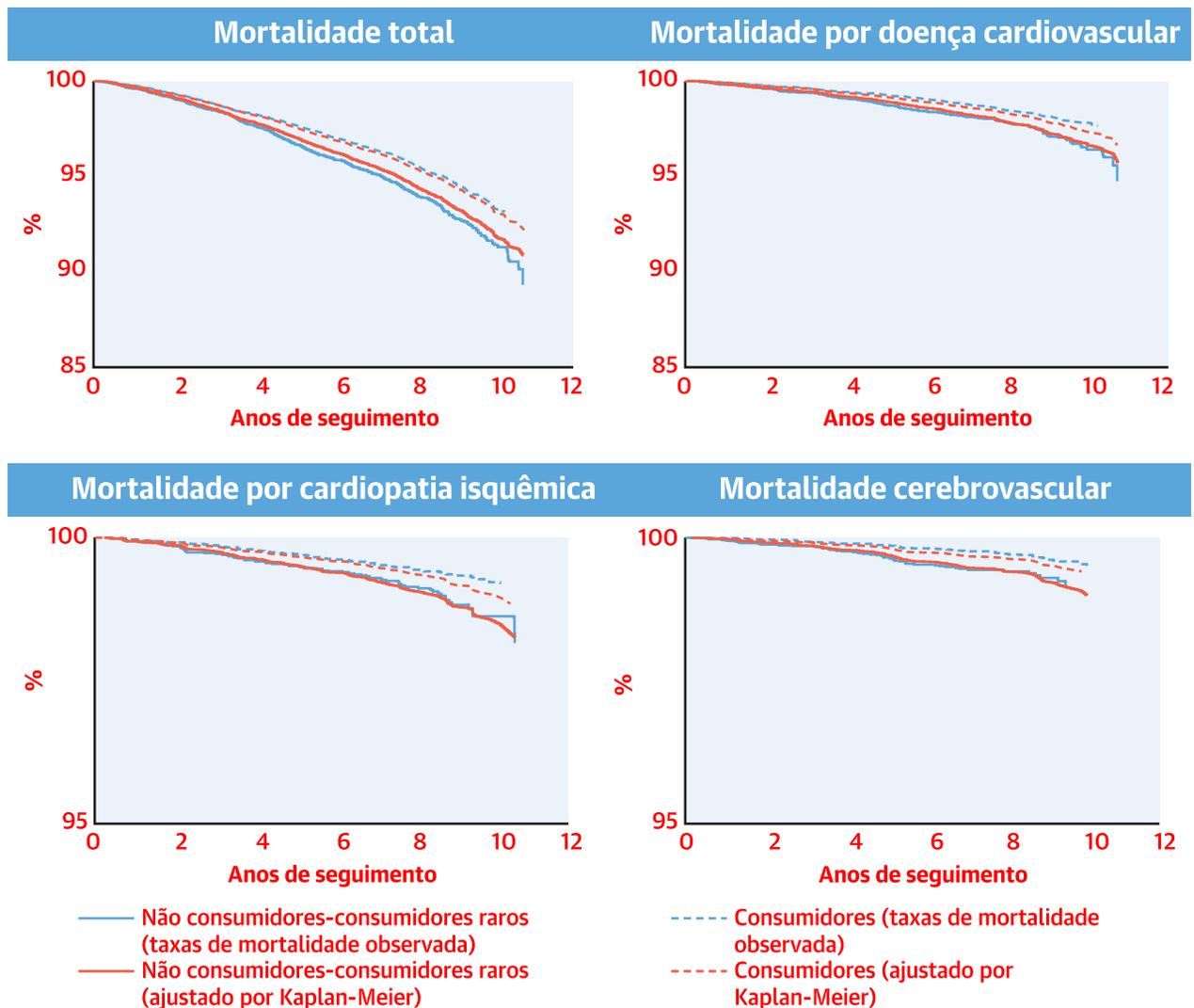
consumo de pimenta chili foi ligeiramente superior à obtida com o modelo que incluía o EDM tradicional (melhoria integrada da discriminação = 0,005; p = 0,026; NRI = 0,010; p = 0,66; valor de p para a diferença na área sob a curva = 0,31) (Tabela On-line 4).

DISCUSSÃO

Achados desta grande coorte populacional mediterrânea demonstram que o consumo regular de pimenta chili está associado a um menor risco de mortalidade total e por DCV, observando uma maior magnitude para os óbitos cerebrovasculares e por CI. Por outro lado, não houve uma redução no risco de óbitos por câncer, enquanto a ingestão regular se associou a um menor risco de mortalidade por outras causas.

Nossos achados concordam e corroboram os principais resultados de dois estudos anteriores com coortes não mediterrâneas. Evidências do China Kadoorie Biobank sobre aproximadamente 500.000 homens e mulheres (11) demonstraram que o consumo regular de alimentos temperados (quase todos os dias) reduziu o risco de mortalidade total em 14% e por CI em 22%;

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Pimenta chili e mortalidade



Bonaccio, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(25):3139-49.

Taxas e estimativas de Kaplan-Meier para mortalidade por todas as causas, por doença cardiovascular, por cardiopatia isquêmica e por causas cerebrovascular para consumidores e não consumidores/consumidores raros de pimenta chili na coorte do Estudo Moli-sani. As estimativas de Kaplan-Meier foram obtidas do modelo multivariado ajustado para idade, sexo, nível educacional, classe ocupacional, tabagismo, atividade física de lazer, doença cardiovascular, câncer, medicamentos para diabetes, medicamentos hipolipemiantes, medicamentos para hipertensão, escore da dieta mediterrânea (não incluindo a ingestão de pimentão-doce), ingestão de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa, pimenta-do-reino (sim/não), e ingestão de energia (kcal/dia).

foram também observadas reduções dos óbitos por câncer (-8%) ou doenças respiratórias (-29%). Mais recentemente, na grande coorte da NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*/Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição), o consumo de pimenta vermelha pareceu estar associado a redução de 13% no risco de mortalidade total (12).

Nosso estudo revela que os benefícios para a saúde associados à ingestão de pimenta chili são independentes da qualidade geral da dieta, conforme

mensurada por um dieta mediterrânea tradicional, sugerindo, assim, um efeito independente da pimenta sobre o risco de mortalidade. Além disso, as estimativas de risco para mortalidade total e por causa específica nos modelos multivariáveis mínima e totalmente ajustados foram muito semelhantes, sugerindo que, embora o consumo de pimenta chili esteja associado a vários fatores de risco para DCV, sua relação com mortalidade total ou por causa específica foi independente desses fatores.

TABELA 3 Análise de mediação para a associação do consumo de pimenta chili com risco de mortalidade total e por causa específica

	Consumo de pimenta chili			Valor de p de PEE
	Não consumidores/ consumidores raros (n = 7.689)	Consumidores (n = 15.122)	PEE (%)	
Mortalidade por todas as causas, óbitos	500 (6,5)	736 (4,9)	—	
Modelo 2	ref	0,81 (0,72-0,92)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,81 (0,72-0,91)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,82 (0,72-0,92)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,82 (0,72-0,92)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,81 (0,72-0,91)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,82 (0,73-0,93)	5,3 [1,6-6,5]	0,033
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,83 (0,73-0,93)	6,1 (2,0-16,6)	0,014
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,81 (0,72-0,91)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,82 (0,73-0,92)	2,4 [0,4-13,1]	0,12
Mortalidade cardiovascular, óbitos	193 (2,5)	251 (1,7)	—	
Modelo 2	ref	0,77 (0,63-0,94)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,75 (0,62-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,76 (0,62-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,77 (0,63-0,95)	1,7 (0,0-38,2)	0,28
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,76 (0,62-0,94)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,77 (0,63-0,95)	3,1 [0,2-31,0]	0,21
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,78 (0,64-0,96)	5,9 [1,4-21,9]	0,048
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,76 (0,62-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,77 (0,63-0,94)	Nulo	
Mortalidade por cardiopatia isquêmica, óbitos	74 (1,0)	88 (0,6)	—	
Modelo 2	ref	0,67 (0,48-0,94)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,66 (0,47-0,92)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,66 (0,48-0,92)	Nulo	
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,68 (0,48-0,95)	2,7 [0,2-29,2]	0,20
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,67 (0,48-0,93)	Nulo	
Mortalidade cardiovascular, óbitos	48 (0,6)	48 (0,3)	—	
Modelo 2	ref	0,62 (0,40-0,96)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,61 (0,39-0,95)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,62 (0,40-0,96)	1,2 [0,0-91,3]	0,38
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,62 (0,40-0,96)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,62 (0,40-0,96)	1,0 [0,0-49,8]	0,33
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,61 (0,39-0,95)	Nulo	
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,62 (0,40-0,96)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,61 (0,39-0,94)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,62 (0,40-0,96)	Nulo	

Continua na próxima página

Ademais, a análise de sensibilidade demonstrou que a associação entre consumo de pimenta e mortalidade foi semelhante nas diferentes categorias de fatores de riscos, com exceção da hipertensão, na qual a associação foi significativamente mais forte em indivíduos normotensos, sugerindo que a alta prevalência de hipertensão em consumidores de pimenta chili poderia marcar parcialmente seu efeito protetor sobre a mortalidade total.

Em relação a uma potencial melhora da predição de risco decorrente da inclusão da pimenta chili no tradicional EDM, não encontramos alterações significativas na capacidade discriminatória do escore modificado. É bem conhecido e disseminado o fato de que uma variável explanatória estar significativamente correlacionada

com o desfecho não resulta em melhorias na predição, mas isso não desvaloriza inteiramente a associação entre a variável e o desfecho (23). Ainda mais importante, a associação entre pimenta chili e mortalidade foi independente da adesão à DM, corroborando a noção de que pequenas alterações dietéticas, tais como adicionar pimenta à dieta usual, podem ser medidas valiosas para a melhoria da saúde, especialmente a saúde cardiovascular, independente da qualidade geral da dieta.

Também almejamos investigar se alguns mecanismos biológicos poderiam entrar no caminho entre a pimenta chili e a mortalidade. Nossos resultados demonstraram que a maioria dos marcadores estabelecidos de risco para DCV eram pouco responsáveis pelo menor risco de

TABELA 3 Continuação

	Consumo de pimenta chili			Valor de p de PEE
	Não consumidores/ consumidores raros (n = 7.689)	Consumidores (n = 15.122)	PEE (%)	
Mortalidade por câncer, óbitos	173 (2,2)	309 (2,0)	—	
Modelo 2	ref	0,90 (0,74-1,10)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,90 (0,74-1,10)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,91 (0,74-1,10)	1,2 [0,0-71,4]	0,35
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,90 (0,74-1,10)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,90 (0,74-1,10)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,91 (0,75-1,11)	5,8 [0,2-61,9]	0,21
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,91 (0,75-1,11)	8,9 [0,7-57,5]	0,064
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,90 (0,73-1,09)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,91 (0,74-1,11)	4,2 [0,1-61,6]	0,24
Mortalidade por outras causas, óbitos	173 (2,2)	309 (2,0)	—	
Modelo 2	ref	0,77 (0,61-0,96)	—	
Modelo 2 + troponina cardíaca	ref	0,75 (0,60-0,95)	Nulo	
Modelo 2 + peptídeo natriurético	ref	0,77 (0,61-0,97)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores da função renal	ref	0,77 (0,61-0,97)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo da glicose	ref	0,77 (0,61-0,96)	Nulo	
Modelo 2 + biomarcadores do metabolismo de lipídios	ref	0,78 (0,62-0,99)	7,7 [1,2-35,6]	0,10
Modelo 2 + vitamina D sérica D (ng/mL)	ref	0,77 (0,61-0,98)	3,9 [0,8-16,5]	0,059
Modelo 2 + biomarcadores inflamatórios	ref	0,77 (0,61-0,97)	Nulo	
Modelo 2 + PA + IMC	ref	0,77 (0,61-0,98)	4,0 [0,6-23,9]	0,13

Valores expressos em n (%), razão de risco (intervalo de confiança de 95%) ou PEE [intervalo de confiança de 95%]. As razões de risco foram obtidas do modelo multivariado ajustado para idade, sexo, nível educacional, classe ocupacional, tabagismo, atividade física de lazer, doença cardiovascular, câncer, medicamentos para diabetes, medicamentos hipolipemiantes, medicamentos para hipertensão, escore da dieta mediterrânea (não incluindo a ingestão de pimentão-doce), ingestão de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa, pimenta-do-reino (sim/não), e ingestão de energia (kcal/dia). Troponina cardíaca = troponina I de alta sensibilidade (pg/mL; logaritmo). Peptídeo natriurético = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (pg/mL; logaritmo). Biomarcadores da função renal incluem cistatina C e creatinina (mg/mL; logaritmo). Biomarcadores do metabolismo da glicose incluem glicemia sanguínea (mg/mL; logaritmo), insulina (pmol/L; logaritmo), peptídeo C (ng/mL; logaritmo). Biomarcadores do metabolismo de lipídios = colesterol sanguíneo (mg/dL), colesterol de lipoproteína de alta densidade (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL; logaritmo), apolipoproteína A1 (g/L), apolipoproteína B100 (g/L), lipoproteína a (mg/dL). Os biomarcadores Inflamatórios incluem proteína C reativa (mg/L; logaritmo), contagem de glóbulos brancos ($\times 10^9/L$; logaritmo). O IMC foi categorizado como peso normal, sobrepeso e obesidade.
IMC = índice de massa corporal; Nulo = não media o efeito; PA = pressão arterial; PEE = percentual do efeito de exposição; ref = referência.

óbito observado; apenas a vitamina D sérica provavelmente explica uma parcela moderada da relação entre pimenta chili e risco de mortalidade total, por DCV e por outras causas, enquanto os biomarcadores de metabolismo dos lipídios pareceram mediar a associação da pimenta com mortalidade por todas as causas.

Em nossa amostra populacional, a ingestão regular de pimenta chili esteve associada ao aumento dos níveis de lipídios, um achado que está de acordo com observações epidemiológicas prévias sobre triglicéridos séricos a partir de uma coorte de adultos chineses, mas está em aparente contraste com a relatada associação inversa entre consumo de alimentos temperados e colesterol sérico (24). Em contrapartida, uma intervenção humana em 27 participantes relatou que o consumo regular de pimentas chili recém cortadas por 4 semanas não teve efeito sobre os níveis séricos de lipídios e lipoproteínas (25).

Outros mecanismos biológicos que potencialmente vinculam a pimenta chili a um menor risco de mortalidade, especialmente a relacionada a DCV, poderiam ser atribuídos às propriedades emagrecedoras das pimentas (8,9,12): proteção contra obesidade leva de fato à redução do risco

de doenças cardiovasculares e metabólicas; contudo, em nossa população, os consumidores regulares de pimenta eram mais propensos a ser obesos do que os não consumidores, e a inclusão do IMC nos caminhos mediadores não afetou consideravelmente o risco de mortalidade.

Por fim, diante das conhecidas propriedades anti-inflamatórias da pimenta chili (26), testamos o papel dos processos inflamatórios por meio de dois biomarcadores amplamente utilizados, mas não conseguimos detectar qualquer atenuação do risco; entretanto, a utilização de apenas dois marcadores poderia levar a uma subestimação do papel da inflamação como um provável mecanismo mediador vinculando o consumo de pimenta e o risco de óbito.

Nenhum dos mecanismos biológicos testados foi capaz de explicar os benefícios para a saúde associados à pimenta chili; no entanto, não pudemos investigar outros caminhos que poderiam vincular a ingestão de pimenta à melhoria dos desfechos de saúde, tais como redução da oxidação ou potencial antiaterogênico (4).

É importante destacar que também se observou uma associação inversa entre mortalidade total e por CI e pimentão-doce, o qual contém capsaicina em quanti-

TABELA 4 Análise de subgrupo da associação do consumo de pimenta chili (consumidores vs. não consumidores/consumidores raros) com risco de mortalidade total e por DCV

	Mortalidade total			Mortalidade por DCV		
	Óbitos/indivíduos	RR (IC 95%)	Valor de p para interação	Óbitos	RR (IC 95%)	Valor de p para interação
Idade <65 anos	337/17.613	0,74 (0,58-0,94)		79	0,79 (0,47-1,31)	
Idade ≥65 anos	899/5.198	0,85 (0,74-0,97)	0,51	365	0,78 (0,63-0,97)	0,53
Mulheres	429/11.938	0,84 (0,69-1,02)		162	0,93 (0,67-1,28)	
Homens	807/10.873	0,78 (0,67-0,91)	0,79	282	0,66 (0,51-0,84)	0,29
Até educação secundária inferior	896/11.918	0,85 (0,74-0,98)		337	0,80 (0,64-0,996)	
Educação secundária superior/pós-secundária	340/10.893	0,73 (0,57-0,92)	0,22	107	0,67 (0,44-1,03)	0,84
Não fumantes	989/17.568	0,84 (0,74-0,96)		367	0,85 (0,69-1,06)	
Fumantes	247/5.243	0,76 (0,58-1,01)	0,71	77	0,53 (0,33-0,85)	0,20
Baixa atividade física	678/11.545	0,82 (0,70-0,96)		256	0,85 (0,66-1,11)	
Atividade física alta	558/11.266	0,79 (0,66-0,95)	0,79	188	0,63 (0,46-0,85)	0,25
Sem DCV	956/21.274	0,80 (0,70-0,92)		289	0,78 (0,61-0,998)	
Indivíduos com DCV	235/1.177	0,82 (0,62-1,08)	0,93	131	0,64 (0,45-0,93)	0,46
Sem câncer	1.105/21.985	0,81 (0,71-0,92)		415	0,72 (0,59-0,88)	
Indivíduos com câncer	116/736	0,79 (0,53-1,18)	0,36	25	1,72 (0,61-4,85)	0,069
Sem diabetes	1.016/21.442	0,82 (0,72-0,94)		1.016	0,74 (0,59-0,92)	
Indivíduos com diabetes	188/1.088	0,70 (0,51-0,96)	0,75	80	0,80 (0,48-1,31)	0,70
Sem hiperlipidemia	1.045/20.849	0,82 (0,72-0,94)		359	0,79 (0,63-0,98)	
Indivíduos com hiperlipidemia	169/1.756	0,83 (0,59-1,16)	0,88	76	0,77 (0,46-1,29)	0,86
Sem hipertensão	563/16.203	0,68 (0,57-0,81)		141	0,67 (0,47-0,94)	
Indivíduos com hipertensão	637/6.231	0,94 (0,80-1,12)	0,021	287	0,82 (0,64-1,05)	0,54
Baixa DM (EDM 0-3)	384/6.898	0,91 (0,73-1,12)		142	0,85 (0,60-1,20)	
Média DM (EDM 4-5)	545/10.053	0,73 (0,61-0,88)	0,32	196	0,77 (0,57-1,04)	0,62
Alta DM (EDM 6-9)	307/5.860	0,85 (0,66-1,10)		106	0,64 (0,42-0,97)	
Indivíduos saudáveis*	710/19.479	0,84 (0,71-0,98)	–	224	0,74 (0,56-0,97)	–
Excluindo óbitos precoces (seguimento >2 anos)	1.067/22.642	0,81 (0,71-0,92)	–	373	0,78 (0,63-0,96)	–

Os valores expressos em n ou n (%), salvo indicação contrária. As razões de risco são obtidas do modelo multivariado ajustado para idade, sexo, nível educacional, classe ocupacional, tabagismo, atividade física de lazer, doença cardiovascular, câncer, medicamentos para diabetes, medicamentos hipolipemiantes, medicamentos para hipertensão, escore da dieta mediterrânea (não incluindo a ingestão de pimentão-doce), ingestão de pimentão-doce (g/dia, quartis ordenados), consumo de alho, salsa, pimenta-do-reino (sim/não), e ingestão de energia (kcal/dia). Baixa atividade física = atividade física de lazer ≤2,2 equivalente metabólico de tarefa-horas/dia (mediana populacional).
DCV = doença cardiovascular; DM = dieta mediterrânea; EDM = Escore da Dieta Mediterrânea.
* Indivíduos sem histórico de DCV ou câncer nem relato de medicamentos para diabetes.

dades menores, ainda que possivelmente benéficas, embora não tenha sido observado efeito sobre o risco de mortalidade cerebrovascular e por DCV; esses achados sugerem que as vantagens para a saúde associadas à pimenta chili são provavelmente atribuíveis ao alto teor de capsaicina, a qual é muito mais abundante nas pimentas doces não picantes. Conclusões semelhantes foram obtidas por um estudo que revelou uma correlação positiva entre frequência de consumo de pimenta chili, mas não de pimentões doces, e força muscular em homens adultos (27). Entretanto, a espécie *Capsicum* contém uma grande variedade de fitoquímicos com conhecidas propriedades antioxidantes, tais como carotenoides (betacaroteno), capsaicinoides (capsaicina) e flavonoides (quercetina e luteolina) (28,29). Portanto, não se pode descartar uma possível atividade sinérgica desses compostos bioativos.

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO. As principais vantagens deste estudo incluem seu grande tamanho amostral, seu delineamento de coorte prospectiva e a criteriosa avaliação dos fatores de risco estabelecidos e potenciais para óbito; além disso, as análises foram

controladas para várias covariáveis dietéticas que podem estar correlacionadas com a ingestão de pimenta chili. Por fim, esta é a primeira investigação a abordar a associação entre ingestão de pimenta chili e risco de mortalidade em uma grande população mediterrânea.

Entretanto, o presente estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, dado o caráter observacional de nossa investigação, a causalidade pode ser apenas sugerida, e não podem ser totalmente descartadas a confusão residual e a confusão por fatores não mensurados.

Em segundo lugar, a análise da mortalidade por causa específica neste conjunto de dados é limitada pelo número relativamente pequeno de óbitos. Por último, as informações sobre os indivíduos foram coletadas apenas em uma base dados; portanto, alterações que talvez tenham ocorrido durante o seguimento não puderam ser consideradas.

CONCLUSÕES

O consumo regular de pimenta chili está associado a um menor risco de mortalidade total e por DCV em uma grande coorte mediterrânea de adultos. Os mecanismos

por meio dos quais a pimenta chili poderia reduzir o risco de mortalidade ainda não estão claros, embora tenha se descoberto que os fatores de risco tradicionais para DCV exerçam um papel moderado. A inclusão do consumo de pimenta chili no EDM tradicional não trouxe nenhum valor, ou pouco, na capacidade discriminatória do escore modificado. Até onde sabemos, este estudo é o primeiro a relatar a associação negativa entre ingestão de pimenta chili e risco de mortalidade (total e por causa específica) em uma coorte mediterrânea prospectiva e a avaliar os possíveis mecanismos biológicos subjacentes a essa associação.

AGRADECIMENTOS. O grupo de pesquisa do Estudo Moli-sani agradece a Associazione Cuore Sano ONLUS (Campobasso, Itália) pelo seu apoio e ao BiomarCaRE Consortium.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Marialaura Bonaccio, Department of Epidemiology and Prevention, IRCCS Neuromed, Via dell'Electronica, 86077 Pozzilli (IS), Itália. E-mail: arialaura.bonaccio@neuromed.it. Twitter: @Mbonaccio.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO. Em uma população italiana, o consumo regular de pimenta chili está associado a um menor risco de mortalidade por causas cardiovasculares a longo prazo.

PANORAMA TRANSLACIONAL. São necessários mais estudos para entender os mecanismos biológicos responsáveis pelo aparente efeito benéfico da pimenta chili sobre o risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. M. Gerber, R. Hoffman. The Mediterranean diet: health, science and society. *Br J Nutr*, 113 Suppl 2 (2015), pp. S4-S10.
2. M.Á. Martínez-González, M.S. Hershey, I. Zazpe, A. Trichopoulou. Transferability of the Mediterranean diet to non-Mediterranean countries. What is and what is not the Mediterranean diet. *Nutrients*, 9 (2017), p. E1226.
3. J. Shen, K.A. Wilmut, N. Ghasemzadeh, et al. Mediterranean dietary patterns and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr*, 35 (2015), pp. 425-449.
4. P.F. Tsui, C.S. Lin, L.J. Ho, J.H. Lai. Spices and atherosclerosis. *Nutrients*, 10 (2018), p. E1724.
5. F. Sun, S. Xiong, Z. Zhu. Dietary capsaicin protects cardiometabolic organs from dysfunction. *Nutrients*, 8 (2016), p. E174.
6. E.S. Fernandes, A.R. Cerqueira, A.G. Soares, S.K. Costa. Capsaicin and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol*, 929 (2016), pp. 91-125.
7. L. López-Carrillo, M. Hernández Avila, R. Dubrow. Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 139 (1994), pp. 263-271.
8. S. Varghese, P. Kubatka, L. Rodrigo, et al. Chili pepper as a body weight-loss food. *Int J Food Sci Nutr*, 68 (2017), pp. 392-401.
9. Z. Shi, M. Riley, A.W. Taylor, A. Page. Chili consumption and the incidence of overweight and obesity in a Chinese adult population. *Int J Obes*, 41 (2017), pp. 1074-1079.
10. C. Kang, B. Wang, K. Kaliannan, et al. Gut microbiota mediates the protective effects of dietary capsaicin against chronic low-grade inflammation and associated obesity induced by high-fat diet. *MBio*, 8 (2017) e00470-17.
11. J. Lv, L. Qi, C. Yu, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Consumption of spicy foods and total and cause specific mortality: population based cohort study. *BMJ*, 351 (2015), p. h3942.
12. M. Chopan, B. Littenberg. The association of hot red chili pepper consumption and mortality: a large population-based cohort study. *PLoS One*, 12 (2017), Article e0169876.
13. A. Di Castelnuovo, S. Costanzo, M. Persichillo, et al. Distribution of short and lifetime risks for cardiovascular disease in Italians. *Eur J Prev Cardiol*, 19 (2012), pp. 723-730.
14. M. Bonaccio, A. Di Castelnuovo, G. Pounis, et al. Moli-sani Study Investigators. Relative contribution of health-related behaviours and chronic diseases to the socioeconomic patterning of low-grade inflammation. *Int J Public Health*, 62 (2017), pp. 551-562.
15. P. Pisani, F. Faggiano, V. Krogh, et al. Relative validity and reproducibility of a food frequency dietary questionnaire for use in the Italian EPIC centres. *Int J Epidemiol*, 26 (Suppl 1) (1997), pp. S152-S160.
16. A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia, D. Trichopoulos. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 2599-2608.
17. G. Pounis, S. Costanzo, R. di Giuseppe, et al. Consumption of healthy foods at different content of antioxidant vitamins and phytochemicals and metabolic risk factors for cardiovascular disease in men and women of the Moli-sani study. *Eur J Clin Nutr*, 67 (2013), pp. 207-213.
18. G. Pounis, M. Bonaccio, A. Di Castelnuovo, et al. Polyphenol intake is associated with low-grade inflammation, using a novel data analysis from the Moli-sani study. *Thromb Haemost*, 115 (2016), pp. 344-352.
19. S.M. Jeurnink, F.L. Büchner, H.B. Bueno-de-Mesquita, et al. Variety in vegetable and fruit consumption and the risk of gastric and esophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 131 (2012), pp. E963-E973.
20. T. Zeller, M. Hughes, T. Tuovinen, et al. BiomarCaRE: rationale and design of the European BiomarCaRE project including 300,000 participants from 13 European countries. *Eur J Epidemiol*, 29 (2014), pp. 777-790.
21. E. Hertzmark, M. Pazaris, D. Spiegelman. The SAS MEDIATE Macro Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA (2012).
22. M.J. Pencina, R.B. D'Agostino Sr., E.W. Steyerberg. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*, 30 (2011), pp. 11-21.
23. A. Lo, H. Chernoff, T. Zheng, S.H. Lo. Why significant variables aren't automatically good predictors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (2015), pp. 13892-13897.
24. Y. Xue, T. He, K. Yu, et al. Association between spicy food consumption and lipid profiles in adults: a nationwide population-based study. *Br J Nutr*, 118 (2017), pp. 144-153.
25. K.D. Ahuja, M.J. Ball. Effects of daily ingestion of chilli on serum lipoprotein oxidation in adult men and women. *Br J Nutr*, 96 (2006), pp. 239-242.
26. X.J. Luo, J. Peng, Y.J. Li. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur J Pharmacol*, 650 (2011), pp. 1-7.
27. H. Wu, M. Wei, Q. Zhang, et al. Consumption of chilies, but not sweet peppers, is positively related to handgrip strength in an adult population. *J Nutr Health Aging*, 20 (2016), pp. 546-552.
28. M. Materska, I. Perucka. Antioxidant activity of the main phenolic compounds isolated from hot pepper fruit (*Capsicum annum* L.). *J Agric Food Chem*, 53 (2005), pp. 1750-1756.
29. D. Hervert-Hernández, S.G. Sáyago-Ayerdi, I. Goñi. Bioactive compounds of four hot pepper varieties (*Capsicum annum* L.), antioxidant capacity, and intestinal bioaccessibility. *J Agric Food Chem*, 58 (2010), pp. 3399-3406.

PALAVRAS-CHAVE mortalidade cardiovascular, mortalidade cerebrovascular, pimenta chili, inflamação, dieta mediterrânea, fatores de risco, mortalidade total

APÊNDICE Para acesso a tabelas adicionais e a uma lista dos investigadores do Estudo Moli-sani, confira a versão *on-line* deste artigo.