

COMENTÁRIO EDITORIAL



A capsaicina, a pimenta vermelha e a dieta mediterrânea

Cristina Pellegrino Baena¹, Lucas Baena Carstens²

Dentre os diversos compostos presentes nas pimentas, como curcumina, timoquinona e piperina, a capsaicina tem sido foco de atenção na pesquisa médica. Uma provável função da capsaicina seria a de evitar que animais consumissem a pimenta pelo efeito irritativo.

A capsaicina estimula os receptores celulares vaniloides TRPV1 regulando a expressão de proteínas apoptóticas e vias metabólicas relacionadas a processos inflamatórios (1). Possui ainda ação sobre neurônios criando um período refratário prolongado de forma a dessensibilizar os neurônios a um amplo espectro de estímulos. Considerando então as propriedades do composto, há o interesse sobre o papel benéfico nos processos de dor, obesidade, doenças neoplásicas, doenças gastrointestinais, afecções dermatológicas e doenças cardiovasculares reportados na literatura (2). Neste sentido, uma rápida busca na base de dados de estudos clínicos *clinicaltrials.gov* mostra quase 150 estudos clínicos em diferentes fases, sobre o efeito da capsaicina em variados desfechos como dor crônica, rinite, tosse crônica, asma, hiperalgesia, vômitos cíclicos, dor neuropática, osteoartrite, refluxo gastroesofágico, mucosite pós-radioterapia, obesidade e resistência a insulina.

A propriedade anti-inflamatória e antitumoral da capsaicina é descrita como inibidora da via VEGF (3) em cânceres de pulmão de células não pequenas, regulação de c-FOS e RIP3 estimulando a morte celular em câncer de mama ou inibindo o NF- κ B p65 de forma a reduzir a expressão de MMP-9 que está envolvida em diversos outros tipos de câncer (3,4).

Em modelos animais, há alguma evidência do efeito anti-inflamatório devido a sua capacidade de inibir a produção de COX e de NF- κ B, semelhante à indometacina (1). Em modelos de obesidade, a oxidação de gorduras

em detrimento da oxidação de carboidratos além do aumento da sensação de saciedade foi descrito, com hipótese de que análogos da capsaicina possam ativar o tecido adiposo marrom, obtendo assim um efeito termogênico a partir de seu consumo (5). Em modelo de hiperlipidemia, a capsaicina mostrou-se benéfica ao regular a expressão de espécies reativas de oxigênio e reduzir disfunção endotelial (6). Sabe-se que há uma regulação genética exercida pela capsaicina sobre o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e produção de óxido nítrico, resultando em propriedades inibitórias da vasodilatação em conjunto com a homeostase vascular, como evidenciado em estudo clínico sobre o uso de adesivos contendo capsaicina em pacientes coronarianos (7).

A translação de evidência de modelos experimentais para estudos epidemiológicos observacionais sobre nutrição tem sido tema de grande debate há várias décadas. A evidência mais rigorosa sobre dietas vem de estudos clínicos controlados e randomizados, principalmente devido à potencial diluição equilibrada dos efeitos de confusão de covariáveis comumente presentes a um hábito de vida como a alimentação. Além disso, a complexidade da dieta humana traz grandes desafios para análises observacionais de associação entre componentes nutricionais consumidos diária ou esporadicamente e doenças crônicas. Não obstante, análises estatísticas complexas têm permitido a construção de um robusto corpo de evidência sobre os efeitos protetores de alguns padrões de dieta como a dieta mediterrânea, inicialmente foi definida por Ancel Keys (8) como rica em vegetais, frutas e nozes, legumes, cereais não processados, baixo consumo de carnes e derivados e baixo consumo de laticínios. O corpo de evidência construído nas últimas décadas tem reforçado a proteção cardio-

¹ Professora da Escola de Medicina da PUCPR, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da PUCPR, Coordenadora do Centro de Ensino, Pesquisa e Inovação – Hospital Universitário Cajuú e Hospital Marcelino Champagnat, Curitiba, PR, Brasil.

² Acadêmico de Medicina da PUCPR, Curitiba, Brasil.

vascular, proteção cognitiva e longevidade, apesar das várias definições utilizadas para descrever esta dieta ao longo das últimas décadas (9).

O estudo de Bonaccio et al. (10) explora uma hipótese biológica plausível de efeito do consumo de pimenta vermelha (rica em capsaicina) e mortalidade por doença isquêmica cardíaca, doença cerebrovascular e câncer. Trata-se de uma análise observacional com seguimento médio de 8,2 anos de 22.811 homens e mulheres residentes na região do Molise, sul da Itália e com média de idade de 55 anos, livres de doença cardiovascular, câncer e diabetes no início do seguimento. A avaliação do consumo de pimenta vermelha foi feita por meio de questionário de frequência alimentar adaptado para italianos com a seguinte pergunta: “Com qual frequência você consome alimentos que contêm pimenta vermelha?” e, apesar de um número reduzido de óbitos (5,4 %), o consumo frequente da pimenta vermelha (mais de duas vezes por semana) foi associado a menor probabilidade de óbito cardiovascular, por doença isquêmica cardíaca e por doença cerebrovascular, independente de fatores de risco tradicionais e do consumo de pimenta doce, alho, pimenta preta e salsa. Não foi encontrada associação entre consumo de pimenta vermelha e óbito por câncer. Em uma série de análises de mediação, os autores testaram possíveis mecanismos para as associações encontradas entre vários biomarcadores de função renal, metabolismo

de açúcares, metabolismo de lipídios, troponina, NT-próBNP, inflamatórios, vitamina D, pressão arterial, além de índice de massa corporal, porém a única variável que esclareceu parte da associação foi a hipertensão, uma vez que o efeito protetor da pimenta vermelha só foi significativo entre normotensos.

Uma vez que o mecanismo de associação não foi esclarecido nesse estudo, volta-se à questão da limitação dos delineamentos observacionais em testar causalidade entre o consumo de um componente nutricional e desfechos clínicos. O uso de questionários validados para mensuração da exposição trouxe grande avanço à epidemiologia nutricional, porém muitos participantes não conhecem todos os componentes dos alimentos que consomem e nem as quantidades, tornando especialmente difícil a escolha do grupo de referência. Adicionalmente, as interações entre componentes nutricionais podem ocorrer com grande variabilidade entre os grupos e é bastante provável que a associação encontrada seja explicada pela maior adesão ao padrão de dieta mediterrânea no grupo com maior consumo de pimenta vermelha.

Infelizmente não foram observadas nesse estudo variáveis que também poderiam explicar parte da associação como formas de preparo, espiritualidade, socialização exercida durante as refeições e talvez até uma parte do efeito passe por eventuais doses protetoras de vinho das uvas Tintilia, Sangiovese ou Montepulciano.

REFERÊNCIAS

1. Srinivasan K. Biological Activities of Red Pepper (*Capsicum annuum*) and Its Pungent Principle Capsaicin: A Review. Vol. 56, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor and Francis Inc.; 2016. p. 1488-500.
2. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. Vol. 720, *European Journal of Pharmacology*. 2013. p. 55-62.
3. Chakraborty S, Adhikary A, Mazumdar M, Mukherjee S, Bhattacharjee P, Guha D, et al. Capsaicin-induced activation of p53-SMAR1 autoregulatory loop down-regulates VEGF in non-small cell lung cancer to restrain angiogenesis. *PLoS One*. 2014 Jun;9(6).
4. Wutka A, Palagani V, Barat S, Chen X, El Khatib M, Götze J, et al. Capsaicin Treatment Attenuates Cholangiocarcinoma Carcinogenesis. Mott JL, editor. *PLoS One*. 2014 Apr;9(4):e95605.
5. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr*. 2012 Apr;95(4):845-50.
6. Yang S, Liu L, Meng L, Hu X. Capsaicin is beneficial to hyperlipidemia, oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis in Guinea pigs fed on a high-fat diet. *Chem Biol Interact*. 2019 Jan;297:1-7.
7. Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Seven countries A Multivar Anal death Coron Hear Dis [Internet]. 1980 [cited 2020 Mar 4]; Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19841460563>
8. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med* [Internet]. 2014 Dec 24 [cited 2020 Mar 4];12(1):12. Available from: <http://bmccmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-112>
9. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Ruggiero E, De Curtis A, Persichillo M, et al. Chili Pepper Consumption and Mortality in Italian Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3139-49.