



FIGURA 1. Pimenta malagueta (*Capsicum frutescens*). Foto: David Monniaux (licença CC).

## Pimentas do gênero *Capsicum*: ações farmacológicas e propriedades terapêuticas

Ana Regina Alpiovezza<sup>a</sup>  
Sérgio Luis Alves de Moraes  
Júnior<sup>a</sup>  
Ivair Donizete Gonçalves<sup>a</sup>  
Amandio Augusto Lagareiro  
Netto<sup>b</sup>  
Maria Cristina Marcucci<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Programa de Doutorado em Biotecnologia e Inovação em Saúde da Universidade Anhanguera de São Paulo-SP Brasil.

<sup>b</sup> Programa de Mestrado Profissional em Farmácia Anhanguera de São Paulo

Endereço para correspondência:

Ana Regina Alpiovezza  
Laboratório de Produtos Naturais do Programa de Pós-graduação em Farmácia e Biotecnologia da UNIAN-SP  
Av. Raimundo Pereira de Magalhães, 3305. Campus Pirituba, São Paulo, SP-Brasil. Cep 05145-200.  
Fax: 00 55 11 3512-8400  
e-mail: reginaalpiovezza@globo.com

### Resumo

As espécies do gênero *Capsicum* L. vêm sendo estudadas por pesquisadores do mundo inteiro. A pungência é o atributo principal das pimentas e as substâncias responsáveis por esta ardência são denominadas de capsaicinóides. O mais estudado é a capsaicina, sua rota biossintética é através da via dos fenilpropanóides e ácidos graxos. A capsaicina é um agonista exógeno do receptor TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type-1*). O TRPV1 contém uma subunidade sensível ao calor responsável pela sensação de queimadura causada pela capsaicina. Quando aplicada na pele, promove uma resposta analgésica devido à dessensibilização dos neurônios sensoriais causados pelo esgotamento da substância P. A meia vida da capsaicina é de vinte e quatro horas quando utilizada por via oral. Sua concentração máxima atinge o fígado, rins e intestino em uma hora após administração oral. A capsaicina é principalmente eliminada pelos rins, com uma pequena proporção não transformada excretada nas fezes e na urina. Na aplicação tópica, a biotransformação da capsaicina foi considerada lenta e a maior parte da mesma permaneceu inalterada. A capsaicina e seus análogos têm sido utilizados em cremes e *patches* para tratar síndromes de dor crônica como neuralgia pós-herpética, dores musculoesqueléticas, neuropatia diabética, osteoartrite e artrite reumatoide. A capsaicina também tem atividade antihiperlipidêmica, propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e é efetiva no tratamento da dor associada com artrite e cistite. O capsiato, presente nas pimentas vermelhas não pungentes também estimula o receptor TRPV1, sendo capaz de aumentar o metabolismo por estimulação do sistema nervoso simpático, além de ser provido de ação anti-inflamatória, porém por mecanismo ainda desconhecido.

### Palavras-chave

*Capsicum*, capsaicina, terapêutica.

## Pimientos del género *Capsicum*: acciones farmacológicas y propiedades terapéuticas

### Resumen

Las especies del género *Capsicum*, han sido estudiadas por los investigadores de todo el mundo. La pungencia es el principal atributo de los pimientos picantes y las sustancias responsables son los capsaicinoides. La capsaicina es la más estudiada, su ruta biosintética es a través de la vía de fenilpropanoides y ácidos grasos. La capsaicina es un receptor TRPV1 agonista exógeno (receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1). El TRPV1 contiene una subunidad sensible al calor responsable de la sensación de ardor causada por la capsaicina. Cuando se aplica a la piel se promueve una respuesta analgésica debido a la desensibilización de las neuronas sensoriales causadas por el agotamiento de la sustancia P. La vida media de la capsaicina es de 24 horas cuando se usa por vía oral. Su distribución máxima alcanza el hígado, el riñón y el intestino en una hora después de la administración oral. La capsaicina se elimina principalmente por vía renal, con una pequeña proporción no transformada excretada en las heces y en la orina. En la aplicación tópica de capsaicina la biotransformación se consideró lenta, y la mayor parte de la misma permaneció inalterada. La capsaicina y sus análogos han sido utilizados en cremas y apósitos para el tratamiento de síndromes de dolor crónico, tales como neuralgia postherpética, dolor musculoesquelético, neuropatía diabética, la osteoartritis y artritis reumatoide. La capsaicina también tiene actividad hipolipemiente, antiinflamatoria, antioxidante y es eficaz en el tratamiento del dolor asociado a artritis y cistitis. El capsaiato, presente en pimientos rojos no picantes, también estimula el receptor TRPV1, siendo capaz de aumentar el metabolismo mediante la estimulación del sistema nervioso simpático, y presentando, además, acción antiinflamatoria, por un mecanismo aún desconocido.

### Palabras clave

*Capsicum*, capsaicina, terapéutica.

## *Capsicum* peppers: pharmacological actions and therapeutic properties

### Abstract

The species of the genus *Capsicum* have been studied by researchers worldwide. Pungency is the main attribute of peppers and it is due to the capsaicinoids. The most studied is capsaicin, biosynthesized through the phenylpropanoid and fatty acid pathway. Capsaicin is an exogenous agonist of TRPV1 receptor (transient receptor potential vanilloid type-1). The TRPV1 contains a subunit sensitive to heat, responsible for the burning sensation caused by capsaicin. When applied to the skin it promotes an analgesic response due to desensitization of sensory neurons caused by the depletion of substance P. The half-life of capsaicin is twenty-four hours when used orally. Its maximum concentration reaches the liver, kidney and intestine one hour after oral administration. Capsaicin is eliminated primarily by kidneys, with a small proportion of untransformed excreted in faeces and urine. After topical application, the biotransformation of capsaicin was considered slow, and it was mostly unchanged. Capsaicin and its analogues have been used in creams and patches to treat chronic pain syndromes, such as postherpetic neuralgia, musculoskeletal pain, diabetic neuropathy, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Capsaicin also has antihyperlipidemic, anti-inflammatory and antioxidant activities, being effective in the treatment of pain associated with arthritis and cystitis. The capsaiate, present in non-pungent red peppers, also stimulates the TRPV1 receptor, being able to increase metabolism by stimulating the sympathetic nervous system, and showing, in addition, anti-inflammatory activity by a mechanism still unknown.

### Keywords

*Capsicum*, capsaicin, therapeutic.

## Introdução

As espécies do gênero *Capsicum* L. (TABELA 1), vêm sendo estudadas por pesquisadores de todo o mundo e alguns estudos conferem à capsaicina (amida), uma atividade antihiperlipidêmica <sup>(1)</sup>, propriedades anti-inflamatórias <sup>(2)</sup>, antioxidantes <sup>(3)</sup>, além de efeito quimiopreventivo <sup>(4)</sup> no tratamento de um número de distúrbios de fibras nervosas, incluindo dor associada com artrite, cistite e neuropatia diabética <sup>(5)</sup>. As pimentas ainda contêm altas concentrações de vitamina A e C, consideradas nutrientes que previnem o câncer <sup>(4)</sup>.

O pimentão e as pimentas doces não possuem sabor picante, devido à ausência da capsaicina, sendo estes utilizados como corantes e para consumo *in natura*. As pimentas, em sua maioria, possuem sabor ardido característico, devido à presença da capsaicina na placenta e nas sementes, podendo ser encontrada em menor grau no pericarpo do fruto, destacando-se a pimenta-malagueta (*Capsicum frutescens*), que pelo elevado teor, possui sabor mais pungente <sup>(6-8)</sup>.

No gênero *Capsicum*, a pungência é considerada uma das mais importantes características dos frutos <sup>(6, 9)</sup>. As substâncias responsáveis por essa ardência são denominadas

de capsaicinóides e são exclusivas das espécies do gênero *Capsicum*. Os capsaicinóides são amidas e 90% são produzidos pelas células da placenta dos frutos (FIGURA 2), liberados quando ocorre dano físico na região placentária<sup>(10)</sup>. Na placenta dos frutos, basta um leve toque para que as células se rompam inundando as sementes de capsaicinóides sendo estes, os responsáveis pela pungência das pimentas e grande parte dos efeitos farmacológicos<sup>(11)</sup>. Devido à localização das sementes junto à placenta, é comum o equívoco de pensar que a pungência está somente nas sementes.

Dos aproximadamente 14 capsaicinóides existentes nas pimentas, os que ocorrem em maior quantidade são a capsaicina, a di-idrocapsaicina e a nordi-idrocapsaicina. Um estudo investigou este paradoxo (picância *versus* dispersão de sementes) onde se verificou que a capsaicina desencoraja seletivamente os dispersores. Assim, a maior parte da dispersão das sementes (em torno de 72%) é feita por pássaros, um dos poucos animais que são indiferentes à pungência da capsaicina<sup>(7, 12)</sup>.

A capsaicina e a di-idrocapsaicina (FIGURA 3) compreendem cerca de 80% do conteúdo total de capsaicinóides, causando maior irritação, e são descritas como tendo uma

típica sensação de ardor no meio da boca e no palato, bem como na garganta e na parte posterior da língua<sup>(13-15)</sup>.

Este trabalho de revisão teve como objetivo apresentar o que há na literatura nacional e internacional sobre pimentas do gênero *Capsicum* aplicadas na área da saúde. Apresentar a descrição química das pimentas, classificação da escala Scoville, características do principal capsaicinoide (capsaicina), bem como seu mecanismo de ação, biossíntese, farmacocinética e ações terapêuticas.

### Método

Estudo de revisão integrativa da literatura. A questão norteadora definida foi: quais as propriedades e ações terapêuticas das pimentas do gênero *Capsicum*? Para determinar a amostra para a coleta de material, foi realizada busca por artigos científicos publicados em periódicos indexados nas bases eletrônicas de dados Lilacs, SciELO, PubMed/MEDLINE e IBICS, no período de janeiro a setembro de 2015. Os descritores "pimenta", "*Capsicum*", "capsaicina" e "terapêutica" foram combinados por meio do conector booleano "and", agrupados inicialmente em dois descritores e posteriormente com seus respectivos sinônimos, nos idiomas português, inglês e espanhol. A busca foi restrita

Espécie	Características morfológicas
<i>Capsicum annum</i> var. <i>annuum</i> (Pimentão)	Geralmente apresenta uma flor por nó, raramente mais de uma e ocasionalmente fasciculadas. Na antese, os pedicelos podem ser eretos, pendentes ou inclinados. A corola é branca (raramente violeta), sem manchas na base dos lobos das pétalas. As anteras são geralmente azuladas. Os cálices dos frutos maduros são pouco dentados e não possuem constrição anelar na junção do pedicelo. Os frutos são de várias cores e formas, geralmente pendentes, persistentes, com polpa firme; as sementes são cor de palha <sup>(18, 19)</sup> .
<i>C. baccatum</i> var. <i>pendulum</i>	As flores se apresentam em número de uma a duas. Na antese, os pedicelos são geralmente eretos. A corola é branca e sempre apresenta um par de manchas amareladas ou esverdeadas na base de cada lobo das pétalas. As anteras são amarelas. Os cálices dos frutos maduros são evidentemente dentados e não possuem constrição anelar na junção do pedicelo. Os frutos são de várias cores e formas, geralmente pendentes, persistentes, com polpa firme; as sementes são cor de palha <sup>(18, 19)</sup> .
<i>C. chinense</i> (Pimenta de Cheiro)	As flores se apresentam em número de duas a cinco por nó (raramente solitárias). Na antese, os pedicelos são geralmente inclinados ou pendentes, porém, podem se apresentar eretos. A corola é branca esverdeada sem manchas (raramente branca ou com manchas púrpuras) e com lobos planos (que não se dobram). As anteras são geralmente azuis, roxas ou violetas. Os cálices dos frutos maduros são pouco dentados e, tipicamente, apresentam uma constrição anelar na junção com o pedicelo. Os frutos são de várias cores e formas, geralmente pendentes, persistentes, com polpa firme; as sementes são cor de palha <sup>(18, 19)</sup> .
<i>C. frutescens</i> (Pimenta malagueta)	As flores se formam em número de uma a três por nó (ocasionalmente fasciculadas). Na antese, os pedicelos são tipicamente eretos. A corola é branca esverdeada, sem manchas e, geralmente, os lobos dobram-se para trás. As anteras são geralmente azuis, roxas ou violetas. Os cálices dos frutos maduros são poucos a não dentados e não apresentam constrição anelar na junção com o pedicelo. Os frutos geralmente são vermelhos, cônicos, eretos, parede muito delgada, com polpa mole; as sementes são cor de palha e mais espessas no hilo <sup>(18, 19)</sup> .

TABELA 1. Características morfológicas para a identificação das espécies domesticadas de *Capsicum* spp.

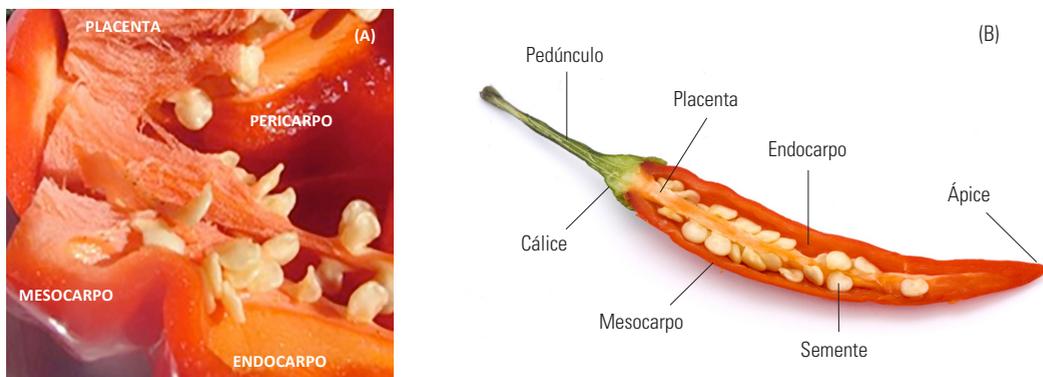


FIGURA 2. Corte longitudinal de um fruto de pimenta do gênero *Capsicum* (B), destacando-se a região da placenta onde se concentram os capsaicinóides (A) <sup>(15)</sup>.

ao tipo de publicação indexada que continha texto completo e estudos de validação.

Foram identificados um total de 881 artigos, todos nas bases de dados Pub Med/MEDLINE, sendo que 21 deles estavam duplicados em mais de um descritor.

Dos 136 artigos foram selecionados 40 artigos por atenderem os critérios de seleção, independentes do ano de publicação, pois haviam muitos artigos indispensáveis ao estudo, que descreviam exatamente o que se buscou. Por ser um estudo retrospectivo da literatura, os mesmos contêm dados relevantes reproduzidos por poucos autores, portanto, foram considerados trabalhos publicados no período compreendido entre 1985 a 2013.

Os artigos mais antigos foram buscados *in loco* nas bibliotecas da Universidade de São Paulo (USP) e na Biblioteca da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), pois não estavam disponíveis sem as senhas de acesso restrito por se tratarem de textos muito antigos.

## Resultados

O nome “pimenta” vem da forma latina *pigmentum*, passando para o espanhol pimienta, apresentando significados de “matéria corante” e “especiaria aromática” <sup>(15)</sup>.

As pimentas e os pimentões são classificados em Reino *Plantae*, Filo *Magnoliophyta*, Classe *Magnoliopsida*, e apresentam duas ordens importantes: a ordem *Solanales* da família *Solanaceae* e do gênero *Capsicum*, e a ordem *Piperiales* da família *Piperaceae* e do gênero *Piper* <sup>(15)</sup>.

Em 1912, o farmacologista Wilbur L. Scoville desenvolveu um teste para determinar, com o máximo de precisão o grau de pungência de cada variedade *Capsicum*. Neste tes-

te organoléptico cinco pessoas analisaram a solução obtida a partir de um peso exato de pimentas dissolvidas em álcool e diluídas em água e açúcar. Quanto maior a picância da amostra, maior a necessidade de diluição, até que deixe de ser sentida pelo paladar. Assim, se uma diluição necessita de 1000 unidades de água para uma unidade de solução em álcool, a amostra indica uma picância de 1000 unidades de Scoville. Apesar de ser muito subjetivo, até hoje este teste permanece como um dos mais bem aceitos mecanismos para determinar a ardência de pimentas <sup>(16)</sup>.

As características morfológicas das pimentas são distintas, e para melhor clarificação elaborou-se uma tabela para didaticamente ficar mais compreensível. Conforme descritos na TABELA 2.

No grupo dos capsaicinóides, pode-se destacar a capsaicina, a di-idrocapsaicina (FIGURA 3) e a nordihidrocapsaicina. A capsaicina e dihidrocapsaicina foram considerados os capsaicinóides mais pungentes, com um valor equivalente de  $16,1 \times 10^6$  unidades de calor Scoville (SHU) <sup>(20)</sup>. O teor de capsaicinóides é avaliado pela escala de unidade de valor Scoville (Scoville Heatunit-Shu) (TABELA 2), cujos valores variam de zero (0) a trezentos mil (300.000) SHU.

Até 30 mil SHU, são considerados de baixa pungência e utilizados para o consumo *in natura*, com valores entre 30 mil a 75 mil SHU de pungência, usados para fabricação de molhos, entre 75 mil a 120 mil de alta pungência e acima de 120 mil, pungência muito alta, ambas são utilizados para conservas e na indústria farmacêutica e bélica <sup>(15)</sup>.

A existência de um grupo de moléculas, denominado de “capsinóides”, tendo como principal representante o capsiato (FIGURA 4), foi encontrado em pimentas vermelhas

Quadro de ardência	
Unidades de Scoville	Tipo de pimenta
15.000.000 – 16.000.000	Capsaicina pura
9.100.000	Nordi-idrocapsaicina
2.000.000 – 5.300.000	Spray de pimenta
2.000.000	Pimenta Trinidad Scorpion
1.300.000	Pimenta Naga Viper
1.000.000	Pimenta Infinity Chilli
855.000 – 1.000.000	Pimenta Naga Bhut Jolokia
876.000 – 970.000	Red Savina Habanero
350.000 – 577.000	Habanero Chili 9
100.000 – 350.000	Pimenta de Chili Scotch Bonnet
100.000 – 200.000	Jamaican Hot Pepper
50.000 – 100.000	Pimenta Malagueta
30.000 – 50.000	Pimenta Caiena, Pimenta Aji
10.000 – 23.000	Pimenta Serrano
5.000 – 15.000	Pimenta Dedo de Moça
5.000 – 10.000	Wax Pepper
7.000 – 8.000	Molho Tabasco Habanero
2.500 – 8.000	Pimenta Jalapeño
2.500 – 5.000	Molho Tabasco
1.500 – 2.500	Pimenta Rocotillo
1 000 – 1 500	Pimenta Poblano
600 - 800	Pimenta Tabasco Jalapenho
500 – 1 000	Pimenta Anaheim
100 – 500	Pepperoncini
0	Biquinho, Cambuci

 TABELA 2. Escala de Scoville <sup>(17)</sup>.

não pungentes como a *Capsicum annuum*, entre outras <sup>(20)</sup>. Similar a capsaicina, o capsaiato é capaz de aumentar o metabolismo por estimulação do sistema nervoso simpático, além de possuir ação anti-inflamatória, porém por mecanismo ainda não esclarecido. Foi demonstrado que o capsaiato também é capaz de estimular receptores vanilóides (TRPV1), os quais também são alvos da capsaicina e responsáveis por seus efeitos analgésicos e anti-inflamatório <sup>(2, 5)</sup>.

### Biossíntese dos capsaicinóides

Os capsaicinóides são amidas da vanililamina (4-hidroxi-3 metóxi-benzilamina) e de ácidos graxos saturados e insaturados, portanto oriundos de duas rotas distintas. A prin-

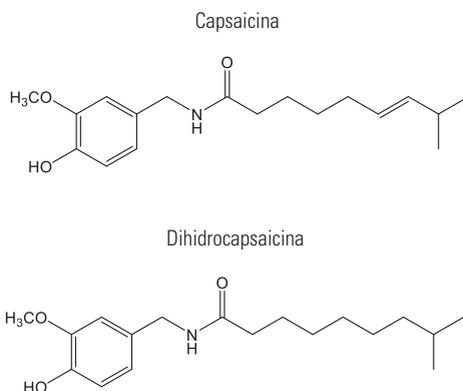


FIGURA 3. Estrutura química da capsaicina e di-hidrocapsaicina.

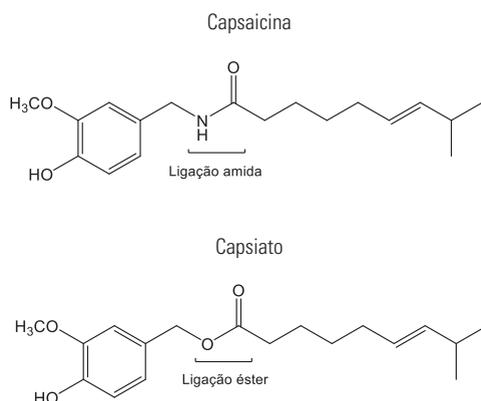


FIGURA 4. Estrutura da capsaicina e do capsaiato. O capsaiato tem ligação éster, enquanto a capsaicina tem ligação amida na posição equivalente.

cipal enzima responsável pela síntese de capsaicinóides é a capsaicina sintase, que realiza a condensação dos compostos das duas rotas metabólicas (vanilamida e ésteres de ácidos graxo <sup>(22)</sup> No nível molecular, um pequeno locus do alelo Pun 1 está sendo proposto como um dos principais responsáveis pela presença /ausência dos capsaicinóides, por estar relacionado com a formação dos blisteres (bolhas) onde são acumulados após a sua síntese como mostrado na FIGURA 5 <sup>(23)</sup>.

### Mecanismos de ação da capsaicina

O mecanismo de ação da capsaicina tem sido extensivamente estudado nos últimos anos. A capsaicina pode ligar-

se ao receptor de potencial transitório vaniloide 1 (TRPV1 *transient receptor potential vanilloid type-1*) o qual é expresso principalmente nos neurônios sensoriais <sup>(6)</sup>.

O TRPV1 contém uma subunidade sensível ao calor responsável pela sensação de queimadura causada pela capsaicina. A ligação da capsaicina ao TRPV1 aumenta o cálcio intracelular, provocando liberação de neuropeptídeos, como

a substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). O contato entre a capsaicina e os neurônios sensoriais produz dor, inflamação e uma sensação de calor localizado. Quando aplicada localmente na pele, promove uma resposta analgésica devido à dessensibilização dos neurônios sensoriais causados pelo esgotamento da substância P <sup>(24)</sup> (FIGURA 6).

A capsaicina é um agonista exógeno altamente seletivo e potente do receptor TRPV1, um receptor de canal iônico transmembrana que fornece respostas integradas a temperatura, ao pH e aos lipídeos endógenos. A ativação do receptor vaniloide TRPV1 (FIGURA 5) pela capsaicina é capaz de aumentar a liberação do CGRP (*Calcitonin Gene Related Peptide*) por neurônios sensoriais, este composto está diretamente ligada ao aumento da produção de IGF1 (fator de crescimento insulina-like) <sup>(25)</sup>.

A ativação do TRPV1 pela capsaicina resulta em despolarização neuronal sensorial e pode induzir sensibilização local por calor, acidose e agonistas endógenos. A exposição tópica à capsaicina leva a sensação de calor, ardor e prurido. Altas concentrações de capsaicina ou aplicações repetidas podem produzir efeito local em nociceptores cutâneos, descrita como desfuncionalização e constituídas por redução da atividade espontânea e uma perda de capacidade de resposta a uma vasta gama de estímulos sensoriais <sup>(26)</sup>.

### Farmacocinética da capsaicina

A capsaicina é conhecida por ser eficazmente absorvida por via tópica a partir da pele. Num estudo com doze indivíduos aos quais foi administrada por via tópica uma solução a 3% de capsaicina em três diferentes veículos (70% de álcool isopropílico; óleo mineral; 20% de propilenoglicol), a capsaicina foi rapidamente absorvida e atingiu a concentração máxima rapidamente quando aplicada topicamente. A meia-vida de capsaicina é aproximadamente de 24 horas. Em um extenso estudo da distribuição de capsaicina em animais, em administração oral, houve uma absorção de 94% em concentração máxima no sangue após uma hora de administração. Verificou-se também a distribuição máxima de 24,4% de capsaicina no fígado, rim e intestino em uma hora com diminuição da concentração até ser minimamente detectada após 4 dias <sup>(27, 28)</sup>.

Estudos *in vitro* em pele humana demonstram que a biotransformação da capsaicina foi considerada lenta e a maioria de capsaicina permaneceu inalterada, enquanto uma pequena fração foi metabolizada para vanilamina e ácido vanílico. Isto sugere que as enzimas do citocromo P450 tem participação mínima na transformação de cap-

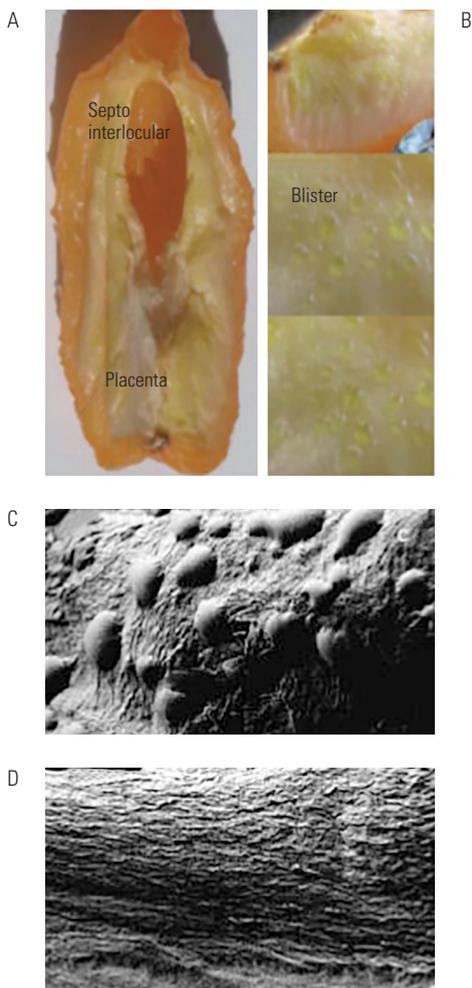


FIGURA 5. Localização dos capsaicinoides em blisters <sup>(22)</sup> (A) Tecido de pimenta *C. chinense* Jacq. cv. Habanero; (B) Blisters onde ocorre o acúmulo de capsaicinoides; (C) superfície epidérmica do septo intralocular de pimenta habanero (C, topo) pungente e cultivar não pungente (D, inferior).

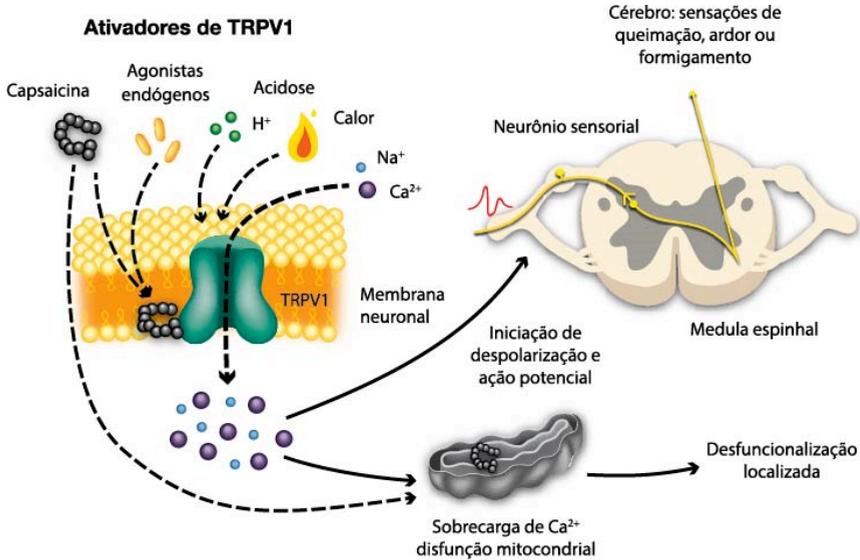


FIGURA 6. Mecanismo de ação da capsaicina na ativação do receptor vaniloide TRPV1 <sup>(26)</sup>.

saicina na pele em comparação com o seu papel no metabolismo hepático. A capsaicina é principalmente eliminada pelos rins, com uma pequena proporção não transformada excretada nas fezes e na urina <sup>(1, 29)</sup>.

**Ação terapêutica da capsaicina**

Há muitos anos atrás, um importante efeito farmacológico da capsaicina foi identificado ocorrendo a redução de tecido adiposo em roedores, aumentando a energia e o metabolismo lipídico, possivelmente por aumentar a secreção de catecolaminas a partir da medula adrenal em resposta à ativação do sistema nervoso simpático. Estes resultados têm ajudado a apoiar investigações suplementares dos possíveis efeitos terapêuticos da capsaicina e mecanismos no tratamento da obesidade <sup>(1, 29)</sup>.

Estudos comprovam que os capsaicinóides possuem benefícios à saúde humana: redução de riscos de doença coronária, são antitumorais, possuem ação gastrointestinal, redução de peso corporal e são responsáveis pela oxidação do LDL (*low-density lipoprotein*) lipoproteínas de baixa densidade do plasma sanguíneo, propriedades atribuídas à atividade antioxidante <sup>(1)</sup>.

A capsaicina foi incluída em tratamentos tópicos destinados a redução de diferentes condições de dor neuropática, mas que pode provocar irritação da pele. A capsaicina e

seus análogos têm sido utilizados em cremes e *patches* para tratar síndromes de dor crônica, como neuralgia pós-herpética, dores musculoesqueléticas, neuropatia diabética, osteoartrite e artrite reumatoide <sup>(29, 30)</sup>.

O capsaicinóide mais utilizado para o alívio da dor é a capsaicina. Foi demonstrado que pacientes com osteoartrite tratados por via oral ou tópica, tiveram redução na inflamação e na analgesia da dor de artrite reumatoide <sup>(31)</sup>. A capsaicina interage com 30 receptores nociceptivos, sendo o mais estudado o TRPV1 (receptor vaniloide) canal presente na membrana plasmática e encontrado em neurônios sensíveis ao calor <sup>(24)</sup>.

A capsaicina apresenta atividades antihiperlipidêmica, anti-inflamatória, antioxidante e é efetiva no tratamento da dor associada com artrite, cistite e neuropatia diabética <sup>(3)</sup>. Fisiologicamente, a capsaicina reduz a vasodilatação e também a transmissão de impulsos dolorosos da periferia para o sistema nervoso central. A capsaicina é também capaz de inibir a inflamação na pata de camundongos induzida por carragenina e também na artrite em ratos, demonstrando possuir atividades analgésicas e anti-inflamatórias <sup>(2)</sup>. A capsaicina tem sido empregada no alívio de dores neuropáticas associadas com a neuropatia diabética, osteoartrite, fibromialgia, dores associadas à AIDS, pós-mastectomia, entre outras <sup>(30-32)</sup>. Também tem interesse



FIGURA 7. *Capsicum baccatum* ( cv. Lemmon drop). Foto: Carstor (licença CC).

na psoríase e prurido, incluindo o prurido após hemodiálise e o prurido anal<sup>(33)</sup>. A terapia tópica com capsaicina é eficaz e segura no tratamento de prurido e na foliculite eosinofílica associada ao HIV<sup>(34)</sup>. Por sua ação revulsivante e rubefaciente, também tem sido empregada como tônico capilar em formulações tópicas para tratamento de alopecia<sup>(34)</sup>. A capsaicina intranasal foi avaliada em pacientes com rinite onde houve melhora rápida dos sintomas de rinite não alérgica quando usada continuamente por duas semanas<sup>(35)</sup>. A capsaicina apresenta potencial para a prevenção e tratamento de mielomas múltiplos e outros tipos de câncer, associada à capacidade desta substância de bloquear vias de ativação relacionadas com a formação de tumores<sup>(4, 36)</sup>. Tem aplicação também na área de odontologia, para o tratamento de dores faciais atípicas ou dores de dente sem causa conhecida. Considerando a permeabilidade dentária, a capsaicina, na forma de creme, na concentração de 0,025% pode ser aplicada na área afetada seguindo-se as recomendações técnicas para o produto<sup>(19)</sup>. A aplicação da capsaicina auxilia no tratamento das algias com comprometimento neural, tais como dor crônica facial, neuralgia do trigêmeo e dor pós-herpética. Foi relatado que a aplicação tópica da capsaicina em pacientes com neuropatias faciais tem melhora dos sintomas, mas ressalta-se que o uso do creme pode ter limitações de uso na cavidade oral, considerando as dificuldades inerentes à

aplicação, manutenção da medicação no local e a presença de sabor amargo. Em estudo clínico sobre a atividade da capsaicina em portadores da Síndrome da Ardência Bucal (SAB), concluiu-se que a mesma apresentou efetividade de controle, com indicação de possível correlação entre a intensidade inicial de sintomas e a manutenção do uso do medicamento<sup>(20)</sup>. São muitas as preparações tópicas de capsaicina utilizadas para aliviar a dor.

Em estudos urodinâmicos foi demonstrado que a capsaicina intra-vesical aumentava a capacidade da bexiga em 70 a 90% dos doentes, sendo este aumento de 47 a 156% em relação aos valores do pré-tratamento em doentes com bexiga hiperativa tratados com capsaicina intra-vesical em sete estudos clínicos não controlados e em um estudo controlado com placebo. A capsaicina foi dissolvida em álcool a 30% e foram instilados na bexiga 100 a 125 mL de solução que posteriormente permaneceram em contato com a mucosa vesical por um período de 30 minutos<sup>(11, 33)</sup>.

Um estudo randomizado comparando-se a capsaicina com um veículo (etanol a 30%), confirmou-se a efetividade da mesma. Vinte doentes foram randomizados para receberem instilações de capsaicina ou etanol a 30%. Todos os doentes tratados com capsaicina referiram melhora da incontinência. Apenas os doentes tratados com capsaicina apresentaram aumento do volume vesical em que ocorre a micção, esta ação é esperada em estudos urodinâmicos<sup>(33, 37)</sup>.

A capsaicina está sendo testada para tratamento da síndrome de vestibulite vulvar. A vestibulite vulvar é afecção vulvar caracterizada pelo aumento da sensibilidade vestibular com prurido e queimação intensa. Até o momento não existe tratamento definido. Foi utilizada a capsaicina a 0,025% aplicada localmente em mulheres com vestibulite vulvar, durante 20 minutos ao dia, por três meses e ocorreu diminuição dos sintomas vulvares, havendo relações sexuais mais frequentes<sup>(38)</sup>. No caso de capsaicina creme a 0,05% duas vezes ao dia por 30 dias e depois uma vez ao dia por mais 30 dias, foram encontradas respostas mais modestas de melhora<sup>(39, 40)</sup>.

O *spray* de pimenta é um extrato natural de pimenta, acondicionado em *sprays* ou bombas de efeito moral. O princípio ativo é o oleorresina de *Capsicum*, uma mistura de capsaicina com óleo sintético, o que dificulta a remoção do produto. O *spray* de pimenta provoca irritação e ardor nas mucosas dos olhos, nariz e da boca. Assim, esse produto tem sido utilizado para o controle de distúrbios civis como greves, movimentos ideológicos, estudantis e sem-terra, motins e revolta, além de defesa pessoal. Em alguns países é permitido para uso particular, para fins de autodefesa incluindo defesa contra animais, como cães e ursos<sup>(38, 40)</sup>.

## Discussão

O gênero *Capsicum* vem sendo estudado por pesquisadores do mundo inteiro. Neste gênero a pungência é considerada a mais importante característica do fruto. As substâncias responsáveis pela pungência são denominadas de capsaicinóides. Dos catorze capsaicinóides existentes nas pimentas, a capsaicina e a di-hidrocapsaicina compreendem 80% do conteúdo total <sup>(11, 15)</sup>.

Para avaliar o grau de pungência (ardência) foi criada a escala Scoville. A capsaicina é sintetizada pela via dos fenilpropanóides e ácidos graxos. É um agonista exógeno altamente seletivo e potente do receptor TRPV1 (vaniloide). A ligação da capsaicina ao TRPV1 aumenta o cálcio intracelular, provocando liberação de neuropeptídeos, como a substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). O contato entre capsaicina e os neurônios produz dor, inflamação e uma sensação de calor localizado. Quando aplicada localmente na pele, promove uma resposta analgésica devido à dessensibilização dos neurônios sensoriais causados pelo esgotamento da substância P <sup>(5, 21, 22)</sup>.

A capsaicina é conhecida por ser eficazmente absorvida por via tópica a partir da pele. Quando aplicada topicamente, é absorvida e atinge a concentração máxima rapidamente. A meia-vida da capsaicina é aproximadamente de 24 horas. É eliminada principalmente pelos rins, com uma pequena proporção não transformada excretada nas fezes e na urina <sup>(28)</sup>.

Estudos comprovam que os capsaicinóides possuem benefícios à saúde humana: redução de riscos de doença coronária, antitumoral, protetor gastrointestinal, ajuda na redução de peso corporal e da oxidação do LDL <sup>(1)</sup>.

O capsaicinóide mais utilizado para o alívio da dor é a capsaicina. Pacientes com osteoartrite tratados por via oral ou tópica, com capsaicina obtiveram redução na inflamação e na analgesia da dor de artrite reumatóide. Fisiologicamente, a capsaicina reduz a vasodilatação e também a transmissão de impulsos dolorosos da periferia para o sistema nervoso central <sup>(18, 29)</sup>.

A capsaicina apresenta atividades antihiperlipidêmica, resultados têm ajudado a apoiar a investigação suplementar nos possíveis efeitos terapêuticos da capsaicina em mecanismos no tratamento da obesidade. Os capsinóides, com principal representante o capsiato, encontrado em pimentas vermelhas não pungentes como a *Capsicum annuum*, similarmente a capsaicina, é capaz de aumentar o metabolismo por estimulação do sistema nervoso simpático, além de ser provido de ação anti-inflamatória, porém por mecanismo ainda não esclarecido. Foi demonstrado que o capsiato também é capaz de estimular receptores vanilóides (TRPV1) <sup>(14)</sup>.



FIGURA 8. *Capsicum chinense* (cv. Habanero). Foto: André Karwath (licença CC).

## Conclusão

As pimentas e pimentões apresentam dois gêneros: *Piperales* e *Capsicum*, as pimentas do gênero *Capsicum* são classificadas de acordo com o grau de pungência determinados pela escala Scoville, o principal capsaicinóide das pimentas desta classe é a capsaicina, componente em maior quantidade que é liberado da placenta dos frutos com manipulação mínima.

Os efeitos terapêuticos são inúmeros, dentre eles a analgesia é o principal atributo, sendo utilizada principalmente no tratamento de doenças como neuropatia diabética e dores músculo esqueléticas, dentre outras.

## Referências bibliográficas

1. Kawada T, Hagihara K, Iwai K. Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *J. Nutr.* 1986; 116: 1272-1278.
2. Kim CS, Kawada T, Kim BS, Han IS, Choe SY, Kurata T, Yu R. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting IκB degradation in LPS stimulated peritoneal macrophages. *Cell Sign.* 2003; 15: 299-306.
3. Perucka I, Materska AM. Antioxidant vitamin contents of Capsicum annuum fruit extracts as affected by processing and varietal factors. *Acta Sci Pol, Technol Aliment.* 2007; 6 (4): 67-73.
4. Dou D, Ahmad A, Yang H. Tumor Cell Growth inhibition is correlated with levels of capsaicin present in hot peppers. *Nutrition and Cancer.* 2011; 63 (2): 272-281. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124083>. Acesso em 16 out 2015.
5. Bevan S, Szolcsanyi J. Sensory neuron-specific actions of capsaicin: mechanisms and applications. *Trends Pharmacol Sci.* 1990; 11:330-333.
6. Bontempo M. Pimenta e seus benefícios à saúde. São Paulo: Editora Alaúde. 2007. PMcid:2078254.
7. Bosland PN, Votava EJ. Peppers: Vegetable and spice capsicums, New York: Cabi Publishing. 1999; 66-83.
8. Nuez F; Gil R, Costa J. Aspectos morfológicos y fisiológicos de la planta. In: *El cultivo de pimientos, chiles y ajies*. Madrid: Ediciones Mundi-Prensa, 1996; 60-114.

9. Ishikawa K, Janos T, Sakamoto S, Nunomura O. The contents of capsaicinoids and their phenolic intermediates in the various tissues of the plants of *Capsicum annuum* L. *Cap Egg Newsletter*. 1998; 17: 22-25.
10. Carvalho SIC, Bianchetti LB. Catálogo de germoplasma de pimentas e pimentões (*Capsicum* spp.) - Botânica da Embrapa Hortaliças. Brasília, DF: Embrapa Hortaliças. 2004. p.49.
11. Luo XJ, Peng J, Li YJ. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *Eur J Pharmacol*. 2011; 650: 1-7.
12. Lee JJ, Crosby KM, Pike LM, Yoo KS, Leskovaar DI. Impact of genetic and environmental variation on development of flavonoids and carotenoids in pepper (*Capsicum* spp.). *Sci Horticul*. 2005; 106:341-352.
13. Krajewska AM, Powers JJ. Sensory properties of naturally occurring capsaicinoids. *J Food Sci*. 1988; 53: 902-905.
14. Kawada T, Iwai K. In vivo and in vitro metabolism of dihydrocapsaicin, a pungent principle of hot pepper, in rats. *Agric Biol Chem*. 1985; 49: 441-448.
15. EMBRAPA hortaliças. In: *Capsicum: Pimentas e pimentões do Brasil*. Disponível em: <http://www.cnpq.embrapa.br/capsicum/index.htm>. Acesso em: 12.09.2015.
16. Reifschneider FJB (Org.) *Capsicum: pimentas e pimentões no Brasil*. Brasília: Embrapa comunicação para transferência de tecnologia. Embrapa Hortaliças. 2000; p.113.
17. Scoville WL. Note on capsicums. *Journal of the American Pharmaceutical Association* 1.5 (1912): 453-454.
18. Carvalho SIC, Bianchetti LB, Ribeiro CSC, Lopes CA. Pimentas do gênero *Capsicum* no Brasil. Brasília., Embrapa Hortaliças, 27, Documento 94,2006.
19. Ribeiro CSC, Lopes CA, Carvalho STC, Henz GP, Reifschneider FJB. Pimentas *Capsicum*. Brasília. Embrapa Hortaliças, 2008.
20. Fréo B. Estudo clínico da atividade da capsaicina em portadores da Síndrome de Ardência Bucal. Dissertação (Mestrado em Diagnóstico Bucal) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: [www.teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23/39/tde-09042009-120646/pt-br.php](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23/39/tde-09042009-120646/pt-br.php). Acesso em: 16 out 2015.
20. Ganji V, Kafai MR. Capsaicinoids in vegetative organs of *Capsicum annuum* L. in relation to fruiting. *Am J Clin Nutr*. 2004; 6: 1500-1507.
21. Reyes-Esgogido ML, Gonzalez-Modragon EG, Vlaquez-Tzompantzi E. Chemical and Pharmacological aspects of capsaicin. *Molec*. 2011; 16:1253-1270.
22. Aza-González C, Nunez-Paleniush SHG, Ochoa-Alejo N. Molecular biology of capsaicinoid biosynthesis in chili pepper (*Capsicum* spp). *Plant Cell Resp*. 2011; 30: 695-706.
23. Blum E, Liu K, Mazourek M, Yoo E Y. Molecular mapping of The C locus for presence of pungency in *Capsicum*. *Genome* 2012; 45: 702-705.
24. Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. *J. Biochem*. 2004; 271: 1814-1819.
25. Harada N, Okajimák K, Arai M, Kurihara H, Nakagatan N. Administration of capsaicin and isoflavone promotes hair growth by increasing insulin-like growth factor-I production in mice and humans with alopecia. *J Growth Horm & IGF Res*. 2007; 5: 408-409.
26. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth*. 2011; 107 (4): 490-502. doi: 10.1093/bja/aer260. Disponível: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852280>.
27. Reyes EMDL, Edith G, Gonzalez M, Vazquez T. Chemical and pharmacological aspects of capsaicin. *Molecules*. 2011; 16: 1253-1270.
28. Suresh D, Srinivasan K. Tissues distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats. *Indian Journal of Medical Research* 2010; 131 (5): 682-692.
29. Kuda T, Iwai A, Yano T. Nutrition and sciences. *Food Chem Toxicol*. 2004; 5: 1695-1700.
30. Backonja MM, Malan P, Vanhove TP, Tobias JK. NGX-4010. A high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med*. 2010; 11: 600-608.
31. Fraenkel L, Bogardus-Júnior ST, Concato J, Wittink DR. Treatment options in knee osteoarthritis: the patient's perspective. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1299-1304.
32. Johnson RW, Whitton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Exp Opin Pharmacother*. 2004; 5 (3): 551-559.
33. Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P, Van Poppel H, Baert L, Fowler CJ. Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup. *J Urol*. 1997; 158: 2087-2092.
34. Galarza C, Ramos W, Chía H. Eficacia y seguridad de la terapia tópica con capsaicina 0,075% versus mentol 1%, em el tratamiento del prurito de la foliculitis eosinofílica asociada al virus de la inmunodeficiencia adquirida. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2007; 68 (3): 244-248. Disponível em: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v68n3/a05v68n3/pdf>. Acesso em 15 out 2015.
35. Bernstein JA, Davis BP, Picard JK. A randomized, double-blind, parallel trial comparing capsaicin nasal spray with placebo in subjects with a significant component of nonallergic rhinitis. *Ann Allerg Asth Immun*. 2011; 107 (2): 171-178. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802026>. Acesso em 17 out 2015.
36. Bhutani M, Pathak AK, Nair AS. Capsaicin is a novel bloker of constitutive and interleukin-6- Inducible STAT3 Activation. *Clin Cancer Res*. 2007; 13 (10): 3024-3032. Disponível em: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/10/3024.short>. Acesso em: 17 out 2015
37. Fowler CJ, Beck RO, Gerrard S, Betts CD, Fowler CG. Intravesical capsaicin for the treatment of detrusor hyperreflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 169-173.
38. Murina F, Radici G, Bianco V. Capsaicin and the treatment of vulvar vestibulitis syndrome: a valuable alternative? *Med Gen Med*. 2004; 6 (4): 48.
39. Steinberg AC, Oyama IA, Rejba AE, Kellogg-Spadt S, Whitmore KE. Capsaicin for the treatment of vulvar vestibulitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1549-1553.
40. Reilly CA, Crouch DJ, Yost GS. Quantitative analysis of capsaicinoids in fresh peppers, oleoresin capsaicin and pepper spray products. *J. For. Sci*. 2001; 46 (3): 502-509. Disponível em: <http://www.sabrered.com.pdfs/university-of-UTAH-study.pdf>. acesso em 15 out 2015.