



Potencial analgésico de espécies do gênero *Capsicum spp.* no controle da dor neuropática

Analgesic potential of species of *Capsicum spp.* in controlling neuropathic pain

Potencial analgésico de especies de *Capsicum spp.* para controlar el dolor neuropático

Leonan Ferreira do Valle¹, Marcos Vinícius Souza de Almeida¹, Tayana Yasmin Nascimento Miranda¹, Iara Cecília de Freitas Nunes¹, Isabela Guerreiro Diniz¹, Maurício Koury Palmeira¹, Márcia Cristina Monteiro Guimarães¹.

RESUMO

Objetivo: Reunir, sintetizar e comparar publicações na literatura que tratam da potencialidade de espécies do gênero *Capsicum spp.* no controle da dor neuropática. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com caráter qualitativo, realizada por meio da busca nos bancos de dados *on-line*: PubMed, Scielo e Lilacs, utilizando como descritores: dor, neuropática, capsicum, analgesia, nas línguas inglesa e portuguesa, isoladas e combinadas, utilizando o operador booleano *and*. Critérios de inclusão: artigos originais, artigos de revisão sistemática, artigos publicados em periódicos, livros e dissertações de mestrado, com texto completo e acesso gratuito, publicados entre o período de 2020 a 2024, que abordassem o uso da *Capsicum L.* e sua aplicabilidade no tratamento da dor neuropática, sendo excluídos resumos de congressos, anais, com acesso pago e publicações indisponíveis na íntegra. **Resultados:** Foram selecionados 33 artigos, todos na língua inglesa. Destes, apenas 8 contemplaram os critérios de inclusão. Todos os artigos analisados demonstraram algum efeito do uso de *Capsicum spp.* na dor neuropática pela ação da capsaicina, abrangendo seu mecanismo molecular e comparação com terapias tradicionais. **Considerações finais:** Considera-se que o uso da capsaicina é promissor, pois estudos recentes têm demonstrado seu efeito, mas ainda há necessidade de realizar mais pesquisas nesse âmbito.

Palavras-chave: Capsaicina, *Capsicum spp.*, Dor neuropática.

ABSTRACT

Objective: To gather, synthesize, and compare publications in the literature addressing the potential of species from the genus *Capsicum spp.* in neuropathic pain control. **Methods:** This is an integrative literature review, with a qualitative approach, conducted through searches in online databases: PubMed, Scielo, and Lilacs. The search used the following descriptors: pain, neuropathic, capsicum, analgesia, in both English and Portuguese languages, alone and combined, using the boolean operator "and". Inclusion criteria comprised original articles, systematic reviews, articles published in journals, books, and master's dissertations, with full-text and open access, published between 2020 and 2024, focusing on the use of *Capsicum L.* and its applicability in neuropathic pain treatment. Exclusion criteria included conference abstracts, proceedings, articles behind paywalls, and publications unavailable in full. **Results:** Thirty-three articles were selected, all in English. Among these, only eight met the inclusion criteria. All analyzed articles demonstrated some effect

¹ Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (Unifamaz), Belém-PA.

of *Capsicum* spp. in neuropathic pain through capsaicin action, covering its molecular mechanism and comparison with traditional therapies. **Final considerations:** The use of capsaicin shows promise, as recent studies have demonstrated its effectiveness, but further research in this area is warranted.

Keywords: Capsaicin, *Capsicum* spp., Neuropathic pain.

RESUMEN

Objetivo: Reunir, sintetizar y comparar publicaciones en la literatura que abordan el potencial de especies del género *Capsicum* spp. en el control del dolor neuropático. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura, con un enfoque cualitativo, realizada mediante búsquedas en bases de datos en línea: PubMed, Scielo y Lilacs. La búsqueda utilizó los siguientes descriptores: dolor, neuropático, capsicum, analgesia, en inglés y portugués, solos y combinados, utilizando el operador booleano "y". Los criterios de inclusión comprendieron artículos originales, revisiones sistemáticas, artículos publicados en revistas, libros y disertaciones de maestría, con texto completo y acceso abierto, publicados entre 2020 y 2024, que abordaran el uso de *Capsicum* L. y su aplicabilidad en el tratamiento del dolor neuropático. Los criterios de exclusión incluyeron resúmenes de conferencias, actas, artículos detrás de barreras de pago y publicaciones no disponibles en su totalidad. **Resultados:** Se seleccionaron treinta y tres artículos, todos en inglés. De estos, solo ocho cumplían con los criterios de inclusión. Todos los artículos analizados demostraron algún efecto de *Capsicum* spp. en el dolor neuropático a través de la acción de la capsaicina, cubriendo su mecanismo molecular y comparación con terapias tradicionales. **Consideraciones finales:** El uso de la capsaicina muestra promesa, ya que estudios recientes han demostrado su eficacia, pero se necesita más investigación en esta área.

Palabras clave: Capsaicina, *Capsicum* spp., Dolor neuropático.

INTRODUÇÃO

A dor neuropática (DN) é entendida como uma dor crônica devido a uma lesão ou patologia que venha a acometer o sistema nervoso somatossensorial, podendo ser de origem central ou periférica (MELO FILHO CG, et al., 2022).

Sua manifestação clínica pode se dar de variadas formas, podendo ser uma dor contínua ou intermitente, iniciando de forma espontânea, provocada ou após estímulos; é referida pelo paciente como queimação, formigamento, choque, preensão de agulha, aperto ou congelamento (FINNERUP NB, et al., 2022).

Ao observar sua epidemiologia, possui alta prevalência, atingindo cerca de 7 a 10% da população mundial, entre 550 milhões a 780 milhões de indivíduos em todo o globo, sendo o sexo feminino mais acometido. Em pacientes oncológicos essa incidência é de aproximadamente 35% (SZEWCZYK A, et al., 2022; ZOLEZZI DM, et al., 2022).

Dentre a população afetada, os relatos dos pacientes têm em comum a insatisfação quanto à qualidade e eficácia do tratamento farmacológico, mesmo que esteja associado a outras formas de intervenção, como a fisioterapia. Tal angústia direciona-se para a pouca melhora nos sintomas gerais, o que acaba por impactar o estilo de vida do paciente, gerando maior necessidade de pesquisa e, conseqüentemente, gastos financeiros, para explorar outras opções terapêuticas (FIUSA J, et al., 2023).

Ao analisar a relação entre a dor neuropática e os gastos com saúde, sabe-se que com a evolução do quadro clínico há um aumento da morbidade e da mortalidade nesses pacientes, o que requer cada vez mais cuidados complexos das unidades de terapia intensiva.

Ademais, as doenças de cunho neurológico são especialmente propícias ao desencadeamento de problemas financeiros, incluindo o empobrecimento da família devido ao alto custo de tratamento, desemprego e dependência de outros membros para atividades do cotidiano. Em estudo retrospectivo, foi detectado que 90,6% dos pacientes diagnosticados com uma síndrome neuropática tiveram gastos desastrosos com saúde (KAUR H, et al., 2022).

Atualmente, a primeira linha de medicamento para analgesia da dor neuropática são os antidepressivos tricíclicos, os quais podem ser divididos em duas categorias específicas de medicamentos com base em sua estrutura química e função: aqueles que são aminas secundárias e medeiam principalmente a noradrenalina; e aqueles que são aminas terciárias e medeiam tanto a noradrenalina quanto a serotonina, sendo a amitriptilina uma amina terciária.

Seu principal mecanismo de ação é modular os níveis de noradrenalina e serotonina, e também foi descoberto que eles afetam os receptores de histamina, os receptores muscarínicos e os receptores alfa 1 adrenérgicos periféricos, levando a classe a ser associada à sedação, sonolência e ortostase (REINERT JP, et al., 2023).

Embora seja o mais indicado, ainda possui diversos efeitos adversos, como sonolência, efeitos anticolinérgicos e ganho de peso, além de possuir também algumas restrições/contra indicações, como doença cardíaca, glaucoma, hiperplasia prostática benigna, epilepsia; altas doses devem ser evitadas em adultos com mais de 65 anos de idade (ALCÁNTRA A, et al., 2022).

Nesse sentido, fez-se necessário analisar formas alternativas para o tratamento da dor neuropática, a partir de produtos de cultivo natural, como as pimentas (*Capsicum spp.*). O gênero *Capsicum* engloba mais de 200 espécies. Destas, cinco têm demonstrado maior relevância: *Capsicum annuum*, *C. baccatum*, *C. chinense*, *C. frutescens*, e *C. pubescens*.

Essas espécies são nativas de zonas tropicais e úmidas das américas central e do sul, onde ocorre ampla utilização da medicina alternativa, especialmente em países em desenvolvimento, considerando maior facilidade de acesso e utilização (BATIHA GE, et al., 2020).

A *Capsicum annuum* é um condimento picante conhecido como pimenta vermelha ou pimenta malagueta. Sua característica pungente se dá pela presença de capsaicínides, sendo a capsaicina (8-metil-N-vanilil-1,6-nonamida) o componente mais relevante para esse efeito, já conhecida por suas ações antioxidantes, anti inflamatórias, hipolipidêmicas, termogênicas e na redução de peso (JANG HH, et al., 2020).

Além disso, a capsaicina tem efeitos reconhecidos em processos algícos. Essa ação se dá pelo agonismo exercido em receptores TRPV1 (Potencial de Receptor Transiente Vilanoide subtipo 1), sendo estes canais ionotrópicos (GRANDISOLLI, et al., 2022).

A capsaicina possui sítios de ação em neurônios nociceptores sensíveis à capsaicina. Esses neurônios apresentam diâmetro pequeno e médio, ascendendo por fibras pouco mielinizadas (fibras A δ) e não mielinizadas (fibras C), cujos corpos celulares compõem os gânglios sensoriais espinhais, adentrando a medula espinhal pela raiz dorsal, fazendo sinapses com segundos neurônios, para levar a informação ao sistema nervoso central.

Os receptores TRPV1 são expressos nesses neurônios nociceptores sensíveis à capsaicina, em suas terminações periféricas e ramos centrais. Nesse contexto, os receptores TRPV1 são mais potencialmente ativados por substâncias vanilóides, o que torna a capsaicina um importante agonista, por possuir uma porção homovanilil em sua composição (ABDEL-SALAM OM, et al., 2023).

Ademais, a ação da capsaicina também pode ocorrer a partir de 43°C, na qual a elevação de temperatura torna-se o suficiente para desencadear dor no ser humano, por meio da ativação de canais iônicos de sódio e cálcio presentes nos receptores de TRPV1, iniciando a despolarização neuronal.

Entende-se que, a partir desse processo, em baixas temperaturas, a capsaicina mimetiza os efeitos gerados pelas substâncias do próprio organismo em caso de lesão no tecido, induzindo à hiperalgesia térmica na região, o que já ocorre naturalmente em processos inflamatórios, explicando a utilização da mesma para tratamento de dor associada à distensão muscular e artrite (BEAR MF, et al., 2015).

A resposta inicial à aplicação de capsaicina é a estimulação dos receptores. Entretanto, a ação analgésica desse composto ocorre após sucessivas ou prolongadas aplicações, gerando redução ou até mesmo supressão da resposta nociceptiva mediante à estimulação posterior da capsaicina ou outros componentes. Essa dessensibilização induzida pela capsaicina acontece por via cálcio-dependente a partir do bloqueio sustentado dos receptores TRPV1 (ABDEL-SALAM OM, et al., 2023).

Além disso, em algumas terapias que utilizam a capsaicina também há relatos de pacientes que, no início do tratamento, apresentaram uma hiperalgesia e posterior melhora, devido à sensibilização que ocorre nos receptores nociceptivos antes da perda da sensibilização das vias axonais dos mesmos. (CATAFALMO, et al., 2022).

É importante ressaltar que, por apresentar este mecanismo de ação, algumas das recomendações para manipulação cautelosa ou contra-indicação são condições como doenças respiratórias crônicas, asma, pois as pessoas que apresentam tais condições possuem uma sensibilidade maior do TRPV1 que pacientes não asmáticos, o que pode gerar uma reação anti inflamatória e analgésica exacerbada. (CHANG A, et al., 2024).

Atualmente, o meio de administração da capsaicina que possui mais estudos randomizados que comprovem sua eficácia terapêutica é a via tópica. A capsaicina tópica atua localmente, possui capacidade para reduzir a área e a intensidade da neuropatia localizada e possui um índice de ocorrência de efeitos adversos inferior em comparação com agentes orais.

Análises de custo-efetividade publicadas de pacientes que sofrem de dor neuropática periférica sugerem que o adesivo dérmico de capsaicina a 8% é custo-efetivo em comparação com agentes orais, incluindo antidepressivos tricíclicos (BONEZZI C, et al., 2020). O uso tópico é feito a partir da aplicação de pomadas e borrifadores, enquanto o oral limita-se à ingestão de emplastos (BEAR MF, et al., 2015).

Apesar de demonstrar benefícios diversos em comparação com outros medicamentos utilizados na analgesia da dor neuropática, como os antidepressivos tricíclicos, a utilização da capsaicina de forma inadequada pode apresentar efeitos adversos, principalmente manifestações cutâneas em decorrência do vasta produção de calor, como a dermatite de contato irritante com sintomas de eritema, coceira e queimação cutânea (BARKER C, et al., 2023).

Nesse contexto, o presente artigo tem como objetivo reunir, sintetizar e comparar publicações na literatura que tratam da potencialidade de espécies do gênero *Capsicum spp.* no controle da dor neuropática, atentando-se para seus componentes químicos e suas interações com receptores das vias nociceptivas e estabelecendo comparação com tratamentos analgésicos tradicionais, a fim de verificar sua eficácia e potencialidade terapêutica.

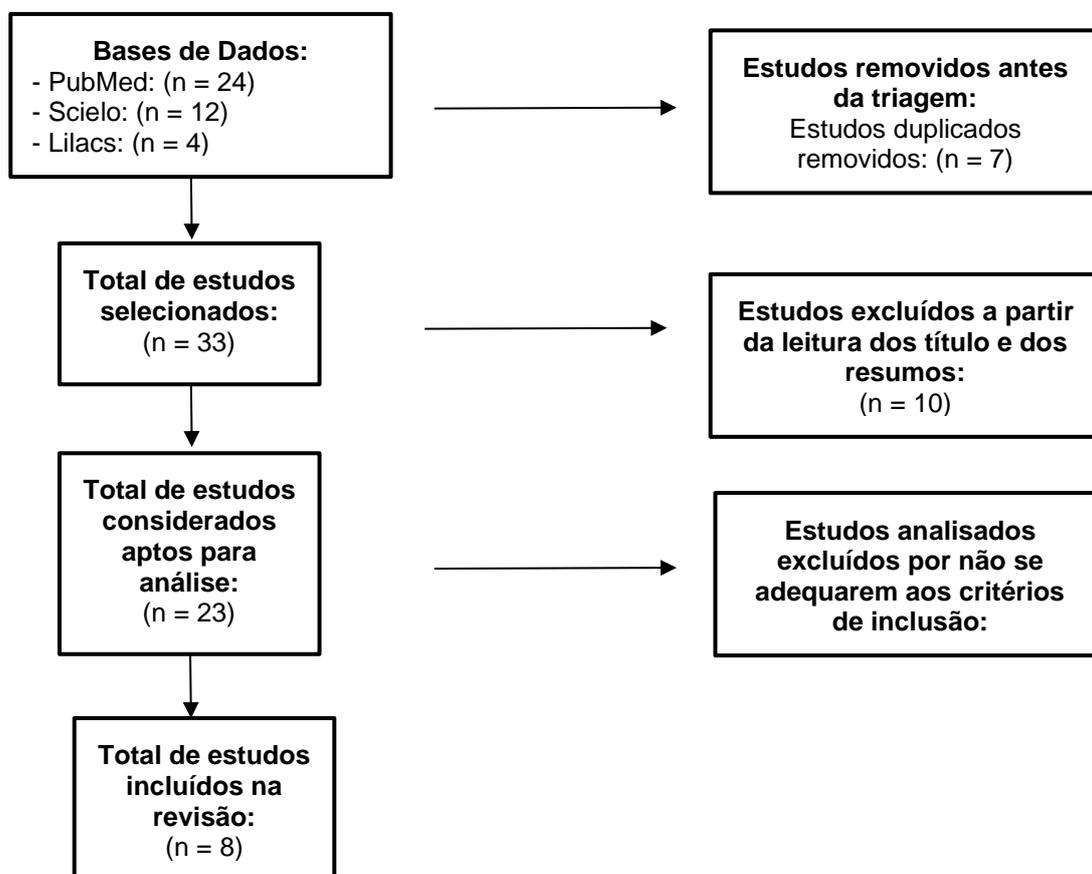
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com caráter qualitativo, realizada entre os meses de março e junho de 2024, realizada por meio da busca nos bancos de dados *on-line*: PubMed, Scielo e Lilacs, utilizando os seguintes descritores: dor, neuropática, capsicum, analgesia, ambas nas línguas inglesa e portuguesa, isoladas e combinadas, utilizando o operador booleano *and*.

Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos originais, artigos de revisão sistemática, artigos publicados em periódicos, livros e dissertações de mestrado, com texto completo e acesso gratuito, publicados entre o período de 2020 a 2024, que abordassem o uso terapêutico da *Capsicum L.* e sua aplicabilidade sobre o tratamento da dor neuropática. Sendo excluídos resumos de congressos, anais, com acesso pago e publicações indisponíveis na íntegra.

Após pré-seleção e exclusão de duplicatas, os revisores realizaram a leitura independente dos artigos na íntegra e selecionaram aqueles de interesse para revisão. Os artigos selecionados foram organizados em tabela, utilizando o programa Google Docs® versão 1.23.332.01.90, conforme as variáveis: autor, ano e aplicabilidade terapêutica. As etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos artigos, a partir dos critérios de inclusão e exclusão são demonstradas no fluxograma abaixo (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma das etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos artigos, a partir dos critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Valle LF, et al., 2024.

RESULTADOS

Foram selecionados 33 artigos, todos na língua inglesa, visto que não foram encontrados artigos na língua portuguesa, nos bancos de dados utilizados. Dos trabalhos obtidos, apenas 8 contemplaram os critérios de inclusão, sendo apresentados na tabela abaixo (tabela 1):

Tabela 1 - Caracterização dos estudos que relacionam as espécies do gênero *Capsicum spp* com a dor neuropática.

N	Autor/ano	Aplicabilidade terapêutica
1	BARKER C, et al., 2023.	O artigo aborda o mecanismo de ação da capsaicina e alguns de seus efeitos adversos que podem ocorrer por conta do calor produzido pela capsaicina. Destaca as manifestações cutâneas, como a dermatite de contato irritante com sintomas de eritema, queimação cutânea e coceira. Ademais, ressalta que uma dose inadequadamente elevada de capsaicina destrói as células da barreira epidérmica, resultando em perda de água e induzindo a liberação de peptídeos vasoativos e citocinas inflamatórias.
2	BATIHA GE, et al.,2020.	O artigo discute sobre as propriedades morfológicas, terapêuticas, usos, doses recomendadas, toxicidade e farmacocinética da pimenta malagueta. Destaca os constituintes químicos, o uso tradicional e os efeitos em diversas atividades, dentre essas os efeitos analgésicos e a melhora da neuropatia diabética. Além disso, é explicitado a dosagem dos cremes de capsaicina, 0,025% a 0,075%, emplastos de <i>Capsicum comprehendendo Capsicum</i> em pó 345,8 mg e tintura de <i>Capsicum</i> 34,58 mg por folha (12,2 x 16,4 cm) e adesivo dérmico de alta concentração (8% p/p capsaicina).

3	CHANG A, et al., 2024.	O estudo aborda o extrato de pimenta do gênero <i>Capsicum</i> , e conclui que ação da mesma se dá pela perda de sensibilidade das vias axonais aferentes da dor, causada pelo alto influxo de cálcio nas fibras nervosas em virtude da considerável permeabilidade de íons cálcio pelo canal TRPV1, o que ocasiona perda de função mitocondrial da célula neuronal, tornando sua fibra inoperante. Um aspecto importante verificado no estudo é o relato de contraindicação à pacientes com asma, pois tais pessoas possuem uma sensibilidade maior do TRPV1 que pacientes não asmáticos, o que pode gerar uma reação anti inflamatória e analgésica exacerbada.
4	CATAFALMO, et al., 2022.	O estudo verifica a ação da <i>Capsicum</i> em duas áreas: medicina interna e odontologia. Na primeira, há relevância no tratamento de inflamações por inibir a liberação de interleucina-6, prostaglandinas E2 e o fator de necrose tumoral alfa, além da ação do suco de <i>Capsicum baccatum</i> L. no cessamento da produção de citocinas por diminuição do engajamento de neutrófilos presente em exsudato inflamatório. Na odontologia, a <i>Capsicum</i> é estudada para analgesia do nervo trigêmio (V par de nervo craniano), afetado em pacientes acometidos por dor crônica advinda de lesão ulcerada por infecção, em virtude da hiperalgesia que leva à sensibilização de TRPV1. No início do tratamento, os pacientes podem apresentar hiperalgesia, com posterior melhora.
5	DURAN P, et al., 2020.	Este estudo discorre sobre a ação da capsaicina na atividade de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo Cav2.2, altamente expressos em neurônios sensitivos, que participam da mediação da neurotransmissão pré-sináptica, sendo os principais responsáveis pelo fluxo de cálcio a partir dos receptores TRPV1 que, quando ativos, transmitem informação de dor. Foi observado que a ligação da capsaicina aos receptores TRPV1 promove subregulação da expressão de canais Cav2.2, bloqueando o fluxo de íons Ca ²⁺ , impedindo a despolarização responsável pela transmissão da informação de dor, antes da sinapse na medula espinhal.
6	HALL OM, et al., 2020.	Este estudo aborda o mecanismo de ação da capsaicina na regulação da dor neuropática, assim como diferentes formas de preparo, farmacologia, eficácia e efeitos adversos. Observa-se efeito inibitório sobre a Substância P, que induz a percepção de dor, tornando possível seu uso no tratamento de dor neuropática e dor associada a osteoartrite. O mecanismo de ação compreende a ligação da capsaicina a receptores TRPV1, inibindo-os e impedindo a entrada de íons Na ⁺ e Ca ²⁺ , bloqueando a despolarização, o que suprime o envio da informação para o Sistema Nervoso Central.
7	MAZAR, et al., 2021.	Foram analisadas quatro variedades de pimenta (<i>Capsicum annuum</i> L.), denominadas de verde, vermelha, laranja e amarela, a partir da administração oral do extrato em roedores, em concentrações de 200 mg/kg e 400 mg/kg, após sensibilização dolorosa pelo método de imersão da cauda dos animais em água a 56°C. Os resultados foram comparados a analgésicos comumente usados, como aspirina. Foi observada a ocorrência de resultados analgésicos positivos em todas as variedades, demonstrando seu papel na redução da dor.
8	WANG F, et al., 2022.	Esta revisão aborda diversas nuances da farmacologia da capsaicina e os benefícios da mesma, entre elas, o seu potencial analgésico que contém o mecanismo de dessensibilização do TRPV, inibição da hipersensibilidade nociceptiva ou diminuição da mecanotransdução que levam a efeitos analgésicos imediatamente após a injeção de capsaicina. Ademais, aborda estudos recentes que relatam que a injeção focal única de capsaicina poderia induzir efeitos analgésicos duradouros tanto na hiperalgesia mecânica quanto na dor aversão em ION-CCI, uma dor neuropática clinicamente relevante.

Fonte: Valle LF, et al., 2024.

DISCUSSÃO

A procura por formas alternativas de tratamento para dor neuropática, compreendendo suas diversas etiologias, teve seu início na percepção de que os tratamentos farmacológicos tradicionais não proporcionam a eficácia desejada na redução da dor ou apresentam efeitos adversos importantes, sendo necessário analisar o balanço entre o efeito farmacológico e as repercussões secundárias. A capsaicina, um composto derivado

de várias espécies de pimenta, emergiu como um agente promissor no manejo da dor neuropática. Nesse contexto, os estudos analisados mostram a ação da capsaicina na redução da dor neuropática, a partir da elucidação da interação com os receptores TRPV1 e seus efeitos deletérios na despolarização neuronal, o que tem, de fato, suscitado o interesse por mais estudos, a fim de firmar o uso da substância em diferentes contextos de tratamento em pacientes acometidos por dor neuropática ocasionada por variadas patologias.

Hall OM, et al. (2020) aborda o mecanismo de ação da Capsicum no alívio da dor neuropática. O estudo mostra que capsaicina se liga aos receptores da TRPV1 atuando como um antagonista e cessando sua ação e impedindo a entrada dos íons Na^+ e Ca^{2+} . Com isso, a despolarização celular é inibida e a transmissão da informação de dor deixa de ser enviada ao Sistema Nervoso Central. Duran, et al. (2020) vai ao encontro do estudo de Hall OM, et al. (2020) e destaca que a inibição do TRPV1 leva ao bloqueio canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo Cav2.2 que são altamente expressos em neurônios sensitivos, levando a diminuição da despolarização e transmissão nervosa da dor.

Ademais, a eficácia da capsaicina no alívio da dor neuropática também foi evidenciada em estudos comparativos com outros agentes analgésicos. Nesse sentido, ao comparar os efeitos analgésicos do extrato de capsaicina com os obtidos a partir do uso de ácido acetil salicílico, os estudos de Mazar e colaboradores (2021) demonstram o potencial analgésico superior da capsaicina presente no extrato de algumas das espécies de pimenta analisadas. Para isso, em modelo animal in vivo, fizeram a imersão da cauda de roedores em água a 56°C e notaram a ação superior do extrato de capsaicina no alívio da dor, em concentrações de 200 mg/kg e 400 mg/kg. Tal resultado favorece a compreensão dos efeitos da substância e abre oportunidade para maiores estudos que possam determinar com mais clareza sua eficácia perante tratamentos convencionais.

Além da eficácia, a capsaicina oferece vantagens em termos de perfil de segurança. Atualmente, este componente é utilizado tanto em receitas tradicionais quanto em medicamentos de uso tópico, sendo que, conforme demonstrado no estudo de Wang e colaboradores (2022), uma única aplicação de capsaicina pode levar a uma analgesia imediata, destacando seu potencial analgésico compensatório sobre os efeitos sistêmicos. É importante ressaltar que a eficácia e a segurança da capsaicina podem variar de acordo com a dose e a via de administração utilizada. Portanto, há uma necessidade urgente de realizar mais pesquisas para determinar a dose ideal e a via de administração mais adequada da capsaicina no tratamento da dor neuropática. Esses estudos são essenciais para otimizar o uso da capsaicina, garantindo ao mesmo tempo uma eficácia máxima e uma incidência mínima de efeitos adversos. Este é um ponto de extrema importância, visto que a capsaicina, por ser derivada de um extrato natural comumente utilizado, em comparação com outros medicamentos possui menos efeitos adversos e pouca interação medicamentosa, o que contribuiria para a redução da iatrogenia em pacientes com dor neuropática.

No entanto, é crucial considerar os desafios associados ao uso da capsaicina. Sob essa ótica, vale destacar que Barker C, et al. (2023) considera, além das qualidades da capsaicina, os seus efeitos adversos. Com isso, seus estudos elucidam que a reação adversa mais comum se dá pela toxicidade devido a dose inadequada deste extrato, o que corrobora com a necessidade de mais pesquisas que contribuam para o manuseio adequado desta substância como tratamento medicamentoso. Observa-se aqui, portanto, a necessidade de atenção para este aspecto, para que o desenvolvimento de terapêutica com tal composto ofereça mais benefícios que malefícios, para otimizar seu uso em consonância a seu mecanismo de ação, o que tem demonstrado resultados favoráveis.

A compreensão da dinâmica de ação da capsaicina é essencial para otimizar sua eficácia terapêutica e minimizar potenciais efeitos adversos. A observação inicial de hiperalgesia em alguns pacientes no início do tratamento com capsaicina levanta questões importantes sobre os mecanismos subjacentes a esse fenômeno e sugere a necessidade de estratégias de modulação da resposta do composto. Sob esse aspecto, Catafalmo, et al. (2022) destaca que no início da utilização da Capsicum os pacientes podem apresentar uma elevação da escala de dor, havendo uma hiperalgesia. Contudo, o autor enfatiza que ao utilizar a substância por um período prolongado a hiperalgesia é cessada e a dor diminui em relação ao nível sentido anteriormente ao uso da Capsicum, destacando que seu efeito analgésico é positivo. Nesse sentido, é importante atentar-se

para a dinâmica de ação do referido composto, para estabelecer métodos de modulação da sua resposta, a fim de obter efeitos mais controlados e eficazes, tendo em vista, também, a necessidade de considerar a individualidade dos pacientes na resposta à capsaicina e na manifestação de efeitos adversos. Como alternativa, pode-se pensar em abordagens como o desenvolvimento de formulações de liberação controlada, a combinação com outros agentes ou moduladores dos receptores da dor, e o uso de técnicas de administração alternativas podem oferecer maneiras de minimizar a hiperalgesia inicial e otimizar a eficácia analgésica da capsaicina

Outro aspecto relevante é a diversidade de formulações e vias de administração disponíveis para a capsaicina. Nesse contexto, é interessante analisar a ampla gama de métodos de aplicação da Capsaicina expostas no trabalho de Chang A, et al. (2024), o qual relata administração por loções, microemulsões, via intravenosa, formulações orais, cremes com baixa concentração de princípio ativo, injeção intradérmica e subcutânea, e nanotecnologia. Nesse mesmo âmbito, Batiha GE, et al. (2020) caracteriza o uso e concentrações em cremes, emplastos e adesivos dérmicos, demonstrando a versatilidade na preparação de compostos contendo capsaicina. Tal diversidade é importante para amplificar o uso e variar a aplicação segundo a necessidade de cada paciente, haja vista que determinados indivíduos podem apresentar uma via acometida (a exemplo, intravenosa de difícil acesso), urgindo a busca por demais alternativas capazes de entregar máxima eficácia medicamentosa.

Chang A, et al. (2024) também disserta sobre os possíveis efeitos adversos da Capsaicina, os quais são poucos e de baixo potencial danoso ao paciente (a exemplo, prurido e edema locais, secura na região aplicada e formação de pápulas), e que também variam quanto ao grau de probabilidade de ocorrência, os quais podem ser desde eventos adversos mais comuns até raros casos. Nesse plano de análise, são de importante observação o desencadeamento de disgeusia, neuropatia sensorial periférica, hiperestesia e dor de cabeça, visto que tais eventos apresentam caráter neurológico os quais podem mitigar os benefícios no uso de Capsaicina. Vale ressaltar que os efeitos adversos relatados foram desencadeados a partir da administração de adesivo tópico, estando em aberto possíveis outras reações a partir da utilização de demais meios de aplicação.

Sendo assim, diante destas análises, percebe-se que os estudos aqui considerados fornecem informações pertinentes e esclarecedoras sobre o mecanismo de ação da capsaicina, o componente ativo das espécies de *Capsicum spp.*, e sua interação com receptores no sistema nervoso central e periférico, tornando possível a comparação de seus efeitos com a terapia analgésica atualmente disponível e usual. Isto implica que a eficácia da capsaicina na dor neuropática é corroborada por uma série de estudos clínicos e experimentais que destacam seus benefícios terapêuticos. A compreensão aprofundada do mecanismo de ação da capsaicina tem sido um amplo objeto de estudo para torná-la uma alternativa terapêutica consolidada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da necessidade de um tratamento eficaz e não invasivo para o controle da dor neuropática, as espécies do gênero *Capsicum spp.* demonstraram possuir um mecanismo de ação com considerável potencial analgésico e, quando adequadamente manipuladas, apresentam poucos efeitos adversos. Ademais, os artigos analisados indicam o potencial de ampla aplicabilidade da *Capsicum spp.*, com diversas formas de uso que se adequam às necessidades do paciente, sendo uma opção de tratamento não invasiva. Além disso, investir em estudos e desenvolvimento de tratamento com espécies do gênero *Capsicum spp.* é importante para expandir as opções no mercado farmacológico, visto que as drogas de potencial analgésico atualmente administradas partem de princípios ativos já amplamente utilizados em pacientes acometidos por dor neuropática, que em muitos casos já não apresentam os mesmos efeitos quando usadas em tratamentos de dor crônica com caráter neuropático a longo prazo. Portanto, a *Capsicum spp.* pode vir a se tornar um diferencial na analgesia de pessoas com limiar de dor elevado. Dessa forma, embora os estudos apontem para resultados eficazes, ainda são necessárias mais pesquisas sobre o mecanismo de ação dessas espécies, otimizar suas formas de administração e seu uso na analgesia de diferentes tipos e etiologias da dor neuropática. Além disso, é de suma importância a realização de ensaios clínicos randomizados que

tenham como objetivo avaliar os potenciais efeitos adversos e complicações associados ao uso das espécies do gênero *Capsicum spp.*, visando garantir sua segurança e eficácia clínica em uma ampla gama de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ABDEL-SALAM OM, MÓZSIK G. Capsaicin, The Vanilloid Receptor TRPV1 Agonist in Neuroprotection: Mechanisms Involved and Significance. *Neurochem Res* 48, 3296–3315 (2023).
2. ALCÁNTARA A, VASCONCELOS SR. Abordaje farmacológico del dolor neuropático: pasado, presente y futuro [Pharmacological approach to neuropathic pain: past, present and future]. *Revista de neurología*, 2022, 74(8), 269–2
3. BARKER C, ELSTON DM. Botanical Briefs: Handling the Heat From Capsicum Peppers. *Cutis*, 2022, 111(5), 241–243.
4. BATIHA GE, et al. “Biological Properties, Bioactive Constituents, and Pharmacokinetics of Some *Capsicum spp.* and Capsaicinoids.” *International journal of molecular sciences* 2020, 21(15): 5179.
5. BEAR M F. Neurociências. 4 ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2017.
6. BONEZZI C, et al. Adesivo dérmico de capsaicina 8% na prática clínica: opinião de especialistas. *Opinião de Especialistas em Farmacoterapia*, 2020, 21 (11), 1377–1387.
7. CATALFAMO et al. A utilidade do *Capsicum annum* L. na medicina interna e na odontologia: uma revisão abrangente. *Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública*, 2022; 18: 11187.
8. CHANG A et al. Capsaicin. *StatPearls*, 2023. PMID: 29083760.
9. DURAN P, KHANNA R. Some Like It Hot: Dynamic Control of Cav2.2 Channels By Chili Peppers. *Function (Oxford, England)*2022; 4(1) .
10. FINNERUP NB, et al. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiological Reviews*, v. 101, n. 1, p. 259–301, 1 jan. 2021.
11. FIUSA MF, et al. Protocolos de reabilitação na dor neuropática: uma revisão bibliométrica. *BrJP. São Paulo*, 2023 out-dez;6(4):448-53.
12. GRANDISOLLI, et al. Creme analgésico à base de *Capsicum annum* e outros extratos vegetais. *Revista Multidisciplinar da Saúde (RMS)*, 2022; 04(3): 100 - 140.
13. HALL OM, et al. Novel Agents in Neuropathic Pain, the Role of Capsaicin: Pharmacology, Efficacy, Side Effects, Different Preparations. *Curr Pain Headache Rep* 24, 53 (2020).
14. JANG HH, et al. Effects of *Capsicum annum* supplementation on the components of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 10, 20912 (2020).
15. KAUR H, et al. Catastrophic health expenditure in patients with Guillain Barre syndrome: Retrospective study. *Acta Neurol Scand.* 2022;145:73-78.
16. MELO FILHO CG, et al. A eficácia dos tratamentos para a dor neuropática. *Research, Society and Development*, 2022, 11(10): e17111032248-e17111032248.
17. REINERT JP, et al. Tricyclic Antidepressants in Nociceptive and Neuropathic Pain: A Review of Their Analgesic Properties in Combination With Opioids. *The Journal of pharmacy technology*, 2023. Association of Pharmacy Technicians, 39(1), 35–40.
18. SZEWCZYK A, et al. Neuropathic pain and chronic pain as an underestimated interdisciplinary problem. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 4 jan. 2022.
19. Wang F, et al. Extraction, purification, bioactivity and pharmacological effects of capsaicin: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2022; 62(19), 5322–5348.
20. ZOLEZZI DM, et al. Chronic neuropathic pain is more than a perception: Systems and methods for an integral characterization. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2022, 136: 104599.