

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Isolamento e elucidação estrutural de compostos com potencial anti-inflamatório na
pimenta dedo-de-moça (*Capsicum baccatum* var. *pendulum*)

DÉBORA FAGUNDES MOLON

PORTO ALEGRE, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Isolamento e elucidação estrutural de compostos com potencial anti-inflamatório na pimenta dedo-de-moça (*Capsicum baccatum* var. *pendulum*)

Dissertação apresentada por **Débora Fagundes Molon** para obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Profa. Dra. Grace Gosmann
Co-orientadora: Profa. Dra. Aline Rigon Zimmer

Porto Alegre, 2016

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 31 de março de 2016, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Ademir Farias Morel

Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Claiton Leoneti Lencina

Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Simone Cristina Baggio Gnoatto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Molon, Débora Fagundes

Isolamento e elucidação estrutural de compostos com potencial anti-inflamatório na pimenta dedo-de-moça (*Capsicum baccatum* var. *pendulum*) / Débora Fagundes Molon. -- 2016.

73 f.

Orientadora: Grace Gosmann.

Coorientadora: Aline Rigon Zimmer.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. *Capsicum baccatum*. 2. pimenta dedo-de-moça. 3. inflamação. 4. capsianosídeo XV. I. Gosmann, Grace, orient. II. Zimmer, Aline Rigon, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Fitoquímica e Síntese Orgânica (Lab105, www.ufrgs.br/lafis) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com financiamento do CNPq e FAPERGS. A autora recebeu bolsa de estudos da FAPERGS durante o desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A professora Grace Gosmann pelos valiosos ensinamentos, interesse e dedicação na orientação deste trabalho, deixando um exemplo profissional a ser seguido.

A professora Aline Zimmer pela participação nos experimentos biológicos e pela co-orientação deste trabalho, depositando em mim confiança para o seguimento das pesquisas com a pimenta.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS que contribuíram para minha formação profissional.

Aos colegas pesquisadores e aos alunos de iniciação científica do Laboratório de Fitoquímica e Síntese Orgânica da Faculdade de Farmácia da UFRGS pelos anos de convivência, momentos de descontração e trocas de aprendizado, em especial aos colegas Nádia, Elenilson, Cristiane e Denise pela amizade.

A todos que auxiliaram na execução dos experimentos *in vivo*, em especial à Bianca Leonardi.

Ao grupo do LRNANO do Instituto de Química da UFRGS, em especial a técnica Gabriela e o professor Francisco pelos ensinamentos e auxílio na aquisição do espectros de RMN.

Ao grupo do NPPNS da Faculdade de Farmácia da USP Ribeirão Preto, em especial ao técnico José Carlos Tomás e ao professor Norberto Peporine pelos ensinamentos sobre espectrometria de massas e disponibilização para o uso dos espectrômetros.

Aos meus pais, Marialva e Ernesto, pela dedicação e carinho devotados a mim e por compreenderem minha ausência durante a execução deste trabalho. Aos meus irmãos Rafael, Shaiane e Lívia pelo companheirismo e amizade.

Ao Douglas pela convivência, alegrias e chateações compartilhadas, parceria e apoio, fundamentais para que eu pudesse realizar este trabalho.

RESUMO

A pimenta dedo-de-moça, *Capsicum baccatum* var. *pendulum*, é amplamente cultivada na cidade de Turuçu (RS, Brasil) e apresenta compostos potencialmente ativos contra doenças constituídas por processos inflamatórios e oxidativos, tal como a aterosclerose. Neste trabalho foi realizado um fracionamento do extrato ativo obtido dos frutos de *C. baccatum* e o isolamento de compostos representativos das frações com o objetivo de identificar os compostos responsáveis pela atividade anti-inflamatória demonstrada pelo extrato. Assim, três frações denominadas superior (UF), intermediária (MF) e inferior (LF) foram obtidas e seu desempenho anti-inflamatório foi avaliado pelo modelo de pleurisia em camundongos induzida por carragenina. Todas as frações (100 mg/kg, v.o.) inibiram significativamente a migração de leucócitos totais na cavidade pleural ($p < 0,001$), caracterizada por uma intensa redução na migração de neutrófilos em todos os grupos de tratamento ($p < 0,001$). A análise química mostrou composições diferentes para as três frações e um rendimento majoritário para a fração LF (cerca de 60%). Foram isolados e identificados cinco compostos inéditos para a espécie, dentre estes o composto 1 (5-hidroximetil-furfural) isolado de UF, os compostos 2 (*n*-butil- α -D-frutofuranosídeo), 3 (*n*-butil- β -D-frutofuranosídeo) e 4 (*n*-butil- β -D-frutopiranosídeo) isolados de MF e o composto 5 (capsianosídeo XV) isolado de LF. Foi também evidenciada a formação de derivados de açúcares durante o processo extrativo. Em relação às frações estudadas, no que diz respeito à composição química, rendimento e perfil de atividade anti-inflamatória, pode-se concluir que a fração LF é a mais promissora para futuros estudos de isolamento de compostos ativos de *C. baccatum*, sendo o capsianosídeo XV um potencial candidato à ensaios de atividade anti-inflamatória, visando a contribuição no desenvolvimento de medicamentos para prevenção e tratamento de doenças associadas ao processo inflamatório.

Palavras chave: *Capsicum baccatum*; pimenta dedo-de-moça; inflamação; capsianosídeo XV

ABSTRACT

Isolation and structure elucidation of compounds with anti-inflammatory potential in dedo-de-moça pepper (*Capsicum baccatum* var. *pendulum*)

Red pepper *dedo-de-moça*, *Capsicum baccatum* var. *pendulum*, is largely cultivated in Turuçu city (RS, Brazil) and presents highly potential active compounds against inflammatory and oxidative process related to diseases, as atherosclerosis. Herein the active extract obtained from *C. baccatum* fruits was submitted to a fractionation and its main compounds were isolated with the purpose to identify those responsible for the anti-inflammatory activity presented by the extract. So, three fractions named upper fraction (UF), medium fraction (MF) and lower fraction (LF) were obtained and their anti-inflammatory performance was evaluated through the pleurisy model induced by carrageenan in mice. All the fractions (100 mg/kg, p.o.) inhibited significantly the leukocytes migration to the pleural cavity ($p < 0.001$), marked by an intense reduction of neutrophils in all treatment groups ($p < 0.001$). The chemical analysis showed different compositions to the three fractions and the LF fraction presented the major yields (about 60%). Five known compounds were isolated for the first time in this species. They were identified as 5-(hydroxymethyl)-furfural (1), isolated from UF, *n*-Butyl- α -D-fructofuranoside (2), *n*-Butyl β -D-fructofuranoside (3) and *n*-Butyl- β -D-fructopyranoside (4), isolated from MF and capsianoside XV (5), isolated from LF. Thus, it was possible to understand the classes of metabolites present in the extract, as well as be aware about the formation of sugar derivatives during the extraction process. Regarding the performance of the studied fractions, in relation to their chemical composition, yield and anti-inflammatory activity, it is possible to conclude that LF is the most promising one to future studies of the *C. baccatum* active compounds, being capsianoside XV a potential candidate to anti-inflammatory biological assay, aiming to contribute on the development of drugs to prevent and treat inflammatory diseases.

Keywords: *Capsicum baccatum*; red pepper; inflammation; capsianoside XV

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1. Exemplar de <i>C. baccatum</i> var. <i>pendulum</i> repleta de frutos.....	25
Figura 2. Exsicata com frutos maduros e imaturos de <i>C. baccatum</i>	25
Figura 3. Características da flor de <i>C. baccatum</i>	25
Figura 4. Estruturas do ácido caféico e ácido clorogênico.	27
Figura 5. Estrutura dos capsaicinóides capsaicina, dihidrocapsaicina e nordihidrocapsaicina.	28
Figura 6. Estrutura dos monoterpenos limoneno, α -pineno, 1,8-cineol e linalol.	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BUT: extrato butanólico

UF: fração superior

MF: fração média

LF: fração inferior

DCM: extrato diclorometano

v.o./ p.o: via oral

v.ip: via intraperitoneal

v.ipl.: via intrapleural

v.sc: via subcutânea

PBS: tampão fosfato-salino

DMSO: dimetilsulfóxido

LDL: lipoproteína de baixa densidade

TNF: fator de necrose tumoral

IL: interleucina

RMN de ^1H / ^1H NMR: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C / ^{13}C NMR: ressonância magnética nuclear de carbono

APT: ensaio anexado ao próton

PRESAT: sequência de pulsos com saturação de um sinal específico em RMN de ^1H

^1JCH : constante de acoplamento ^1H - ^{13}C separado por uma ligação

^3JCH : constante de acoplamento ^1H - ^{13}C separado por três ligações

2D NMR: ressonância magnética nuclear bidimensional

COSY: espectroscopia de correlação homonuclear ^1H - ^1H

HSQC: correlação heteronuclear individual ^1H - ^{13}C

HMBC: correlação heteronuclear de longa distância ^1H - ^{13}C

TOCSY: correlação homonuclear total ^1H - ^1H

δ_{H} : valor de deslocamento de hidrogênio

δ_{C} : valor de deslocamento de carbono

d: duplete

t: tripleto

dd: duplo duplete

s: simpleto

brs: simpleto amplo

m: multipeto

MS/EM: espectrometria de massas

ESI-MS: espectrometria de massas por ionização de electrospray

LC/MS: cromatografia líquida seguida de espectrometria de massas

m/z: razão massa carga de um íon

HS-SPME: microextração em fase sólida "*headspace*"

CCD/TLC: cromatografia em camada delgada

R_f: fator de retenção em cromatografia

CDCl₃: clorofórmio deuterado

CD₃OD: metanol deuterado

[α]_D: poder rotatório específico

UV λ_{max}: comprimento de onda máximo no ultravioleta

IV: espectrometria no infravermelho

ButP: extrato butanólico de percolação

ButS: extrato butanólico de Soxhlet

ButP-R: extrato butanólico de percolação seguida de refluxo

H₂O: água

CHCl₃: clorofórmio

HCO₂H: ácido fórmico

EtOAc/ AcOEt: acetato de etila

MeOH: metanol

EtOH: etanol

OHAc: ácido acético

n-BuOH: *n*-butanol

H₂SO₄: ácido sulfúrico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	17
1.1 OBJETIVOS	19
1.1.1 Objetivo Geral	19
1.1.2 Objetivos Específicos	19
1.2 REFERÊNCIAS.....	20
2. CAPÍTULO I: REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 <i>Capsicum</i> spp.....	23
2.2 <i>Capsicum baccatum</i>	24
2.2.1 Aspectos botânicos	24
2.2.3 Composição química	26
2.2.3.1 Compostos fenólicos	26
2.2.3.2 Capsaicinóides	27
2.2.3.3 Compostos voláteis	29
2.2.4 Propriedades biológicas	30
2.3 O ENVOLVIMENTO DA INFLAMAÇÃO NA ATEROSCLEROSE	33
2.3.1 Potencial do uso de <i>C. baccatum</i> na prevenção da aterosclerose	34
2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS DA REVISÃO.....	34
2.5. REFERÊNCIAS.....	36
3. CAPÍTULO II: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DAS FRAÇÕES DO EXTRATO BUTANÓLICO DE <i>C. baccatum</i> E ISOLAMENTO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS SUBSTÂNCIAS PRESENTES NAS FRAÇÕES	38
4. CAPÍTULO III: EVIDÊNCIA DA FORMAÇÃO DE DERIVADOS DE AÇÚCARES DURANTE O PROCESSO EXTRATIVO DE <i>C. baccatum</i>.	57
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
ANEXOS	66
I. CARTA DE APROVAÇÃO DO CEUA.....	67

APÊNDICES	68
I. ESPECTROS DE RMN DO COMPOSTO 5.....	69

1. INTRODUÇÃO GERAL

As plantas do gênero *Capsicum*, conhecidas como pimentas e pimentões, são frutos amplamente utilizados como condimento alimentar em diversas culturas ao redor do mundo. As espécies deste gênero são originárias do continente americano, mas devido ao seu alto valor culinário passaram a ser cultivadas em todos os continentes (BOSLAND e VOTAVA, 2012).

O Brasil é um grande produtor de pimentas e está entre os dez maiores exportadores mundiais de pimentas desidratadas (PSCI, 2008). Sua produção anual é estimada em 75 mil toneladas de pimentas, distribuídas em 5 mil hectares de plantações (MOURA *et al.*, 2013). Dentre os estados brasileiros o Rio Grande do Sul (RS) tem importante contribuição na produção de pimentas, estando entre os cinco estados de maior produção do país, tendo o município de Turuçu - RS recebido o título de "Capital Nacional da Pimenta Vermelha" pelo destaque na produção da pimenta dedo-de-moça (MADAIL *et al.*, 2005; EMBRAPA, 2007).

A pimenta dedo-de-moça, *Capsicum baccatum* var. *pendulum*, representa uma importante fonte de renda aos produtores locais da cidade de Turuçu-RS, onde este cultivar é parte da agricultura familiar, sendo comercializado na forma desidratada (flocos) ou utilizado na fabricação de geléias e conservas por agroindústrias locais (MADAIL *et al.*, 2005; HELLWIG *et al.*, 2006; BARBIERI *et al.*, 2011).

Diversas atribuições terapêuticas são feitas às plantas do gênero *Capsicum*. Pesquisas científicas tem demonstrado que extratos vegetais de espécies deste gênero possuem atividades antioxidante, anti-inflamatória e anti-hiperlipidêmica em modelos *in vivo* (GUPTA *et al.*, 2002; SPILLER *et al.*, 2008; JANG *et al.*, 2011; OTUNOLA *et al.*, 2014; TAG *et al.*, 2014).

O reconhecimento de tais atividades biológicas possibilita o estudo dos compostos bioativos presentes nas plantas do gênero *Capsicum* em busca de agentes farmacológicos eficazes contra estresse oxidativo, inflamação e dislipidemia, importantes fatores ligados à patogênese da aterosclerose e ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (RANG *et al.* 2011; TOUSOULIS *et al.* 2016).

Em nosso grupo de pesquisa diversos estudos envolvendo a espécie *Capsicum baccatum* var. *pendulum* têm demonstrado importantes resultados quanto

ao potencial anti-inflamatório, anti-dislipidemiante e hipoglicemiante de um extrato obtido dos frutos desta pimenta (ZIMMER, 2011; ZIMMER *et al.*, 2012). Contudo, existem poucos estudos relacionando a composição química desta espécie com as atividades acima destacadas.

Visando a continuidade da pesquisa desempenhada por Zimmer (2011), neste trabalho foi proposto um fracionamento guiado dos compostos presentes em um extrato dos frutos de *C. baccatum* com foco na atividade anti-inflamatória, objetivando encontrar uma associação entre as propriedades biológicas desta espécie e sua composição química.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Caracterizar quimicamente os componentes relacionados à atividade anti-inflamatória presentes no extrato *n*-butanólico dos frutos de *Capsicum baccatum* var. *pendulum* (*Solanaceae*).

1.1.2 Objetivos Específicos

- Realizar fracionamento do extrato *n*-butanólico;
- Caracterizar quimicamente as frações obtidas;
- Avaliar a atividade biológica *in vivo* das frações obtidas em modelo de pleurisia induzida por carragenina em camundongos;
- Isolar e elucidar quimicamente os compostos majoritários presentes no extrato e frações, buscando relacionar com a atividade biológica.

1.2 REFERÊNCIAS

BARBIERI, R.L. *et al.* O agronegócio da pimenta no Rio Grande do Sul. **Horticultura Brasileira**, v. 29, n. 2 (Suplemento - CD ROM), julho de 2011.

BOSLAND, P.W.; VOTAVA, E.J. **Peppers: vegetable and spice Capsicums**. 2ª edição. Wallingford: CAB International. 2012. 248 p.

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. **Pimenta (*Capsicum spp.*)**. Sistemas de Produção, 2. Versão Eletrônica. Publicada em nov de 2007. Disponível em: <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Pimenta/Pimenta_capsicum_spp/index.html> Acesso em: 02 de maio de 2014.

GUPTA, R.S. *et al.* Hypocholesterolaemic Effect of the Oleoresin of *Capsicum annum* L. in Gerbils (*Meriones hurrianae* Jerdon). **Phytotherapy Research**. v. 16, p. 273–275, 2002.

HELLWIG, R.C. *et al.* Certificação Internacional para a Pimenta Vermelha do Município de Turuçu-RS: Uma Proposta Exploratória. Observatorio de la Economía Latinoamericana. **Revista Académica de Economía** n. 71, 2006.

JANG, H.-Y. *et al.* *Capsicum annum* L. Methanolic Extract Inhibits Ovalbumin-Induced Airway Inflammation and Oxidative Stress in a Mouse Model of Asthma. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 10, p. 1144-1151, 2011.

MADAIL, J.C.M. *et al.* **Economia da produção de pimenta vermelha no município de Turuçu- RS**. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento. EMBRAPA - Clima Temperado. Pelotas, RS, v. 19, 27 p., 2005.

MOURA, A.P.D. *et al.* **Manejo integrado de pragas de pimentas do gênero *Capsicum***. Circular Técnica. EMBRAPA. Brasília, DF, nº 115, 14 p., 2013.

OTUNOLA, G.A. *et al.* Selected spices and their combination modulate hypercholesterolemia-induced oxidative stress in experimental rats. **Biological Research**, v. 47, 2014.

PSCI: Programa de Substituição Competitiva de Importações. **Perfil de Produto: o Mercado Brasileiro para Pimentas e Pimentões Secos, Triturados ou em Pó Originários do Peru**. 17 p., agosto de 2008.

RANG, H.P. *et al.* **Rang e Dale: Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768 p.

SPILLER, F. *et al.* Anti-inflammatory effects of red pepper (*Capsicum baccatum*) on carrageenan- and antigen-induced inflammation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, n. 4, p. 473-478, 2008.

TAG, H.M. *et al.* Potential anti-inflammatory effect of lemon and hot pepper extracts on adjuvant-induced arthritis in mice. **The journal of Basic e Applied Zoology**, v. 67, n. 5, p. 149–157, 2014.

TOUSOULIS, D. *et al.* Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. **European Heart Journal**, 2016.

ZIMMER, A.R. **Avaliação Química e Farmacológica de *Capsicum baccatum* var. *pendulum* (Solanaceae)**. 2011. 101 p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

ZIMMER, A.R. *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Capsicum baccatum*: From traditional use to scientific approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 1, p. 228-233, 2012.

2. CAPÍTULO I: REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Capsicum* spp.

O gênero *Capsicum*, pertencente à família *Solanaceae*, possui cerca de 25 espécies classificadas de acordo com o nível de domesticação. Além do pimentão (*Capsicum annuum* var. *annuum*), são cultivados no Brasil diferentes variedades de pimentas pertencentes à quatro espécies domesticadas: *C. annuum* (jalapeño), *C. baccatum* (dedo-de-moça, cambuci), *C. frutescens* (malagueta) e *C. chinense* (de-cheiro, bode, cumari-do-Pará) (EMBRAPA, 2007; BOSLAND e VOTAVA, 2012).

As pimentas possuem frutos definidos como bagas, de estrutura oca e forma semelhante a uma cápsula. Os frutos apresentam uma grande variabilidade morfológica destacando-se as múltiplas formas, tamanhos, colorações e grau de pungência. Esta última característica, exclusiva do gênero *Capsicum*, é atribuída ao alcalóide capsaicina, um metabólito da pimenta concentrado no interior do fruto, região da placenta e sementes, liberado sob a ação de dano físico (EMBRAPA, 2007; BOSLAND e VOTAVA, 2012).

Os frutos das pimentas são considerados importantes fontes de antioxidantes naturais. Quanto à composição química eles se destacam pela presença de carotenóides, como a capsantina, capsorrubina, caroteno e luteína, responsáveis pela coloração dos frutos, além da presença de vitamina C e E, capsaicinóides, como a capsaicina, dihidrocapsaicina e nordihidrocapsaicina, responsáveis pela pungência dos frutos, ácidos graxos saturados e insaturados, óleos essenciais, proteínas e compostos fenólicos em geral (KOLLMANNNSBERGER *et al.* 2011; WAHYUNI *et al.*, 2011; ASNIN e PARK, 2015).

Em termos de atividade biológica, o gênero *Capsicum* possui grande atribuição terapêutica. A presença de compostos fenólicos como flavonóides e a capsaicina, de forma mais relevante, estão relacionadas às ações antioxidante, analgésica e anti-inflamatória (COSTA *et al.*, 2010; SHARMA *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2015). O uso tópico de formulações com capsaicina é indicado na neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, artrite reumatóide e osteoartrite (BOSLAND e VOTAVA, 2012; SRINIVASAN, 2015). Demais estudos demonstram o efeito dos extratos de *Capsicum* na redução da peroxidação lipídica e inibição

enzimática de α -amilase e α -glicosidase (OBOH e ROCHA, 2008; OBOH *et al.*, 2011).

2.2 *Capsicum baccatum*

A espécie *C. baccatum* é caracterizada por frutos de pungência mediana a leve, podendo apresentar sabor adocicado a suavemente picante (WAHYUNI *et al.*, 2011). As variedades mais comuns desta espécie são as pimentas ‘dedo-de-moça’, ‘chifre-de-veado’ e ‘cambuci’, diferenciadas entre si pela morfologia, coloração e pungência dos frutos. As pimentas desta espécie podem ser consumidas frescas, em molhos e conservas e também desidratadas na forma de flocos com sementes, sendo conhecida como ‘pimenta calabresa’ (EMBRAPA, 2007).

A pimenta ‘dedo-de-moça’, cultivada principalmente nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, é cientificamente denominada de *Capsicum baccatum* var. *pendulum* (Willd.) Eshbaugh (EMBRAPA, 2007). É uma das pimentas mais consumidas no Brasil, principalmente nas Regiões Sul e Sudeste e é amplamente cultivada no município de Turuçu, Rio Grande do Sul (MADAIL *et al.*, 2005).

2.2.1 Aspectos Botânicos

A espécie *Capsicum baccatum* var. *pendulum* (Willd.) Eshbaugh apresenta-se sob a forma de arbusto (Figura 1) e possui frutos alongados que medem cerca de 7 cm e ficam pendentes no caule, sendo verdes quando imaturos e vermelhos quando maduros (Figura 2) (EMBRAPA, 2007).

As flores estão distribuídas de uma a duas flores por nó, possuem corola branca com um par de manchas amareladas ou esverdeadas na base de cada lobo das pétalas (Figura 3) (EMBRAPA, 2007).



Figura 1. Exemplar de *C. baccatum* var. *pendulum* repleta de frutos. Fonte: Autor (2015)



Figura 2. Exsiccata com frutos maduros e imaturos de *C. baccatum* (esquerda) e diversos frutos maduros de *C. baccatum* (direita). Fonte: Autor (2015).



Figura 3. Características da flor de *C. baccatum*. Fonte: Autor (2015).

2.2.3 Composição Química

Os principais componentes químicos de *C. baccatum* var. *pendulum* explorados na literatura restringem-se à substâncias fenólicas, capsaicinóides e substâncias voláteis, que serão apresentados a seguir.

2.2.3.1 Compostos Fenólicos

A determinação de compostos fenólicos para a espécie em questão apresentou variações dentre os estudos avaliados devido a diferenças na obtenção dos extratos, dificultando a comparação entre os resultados de cada estudo. Quanto a metodologia empregada na determinação, a técnica de Folin Ciocalteau foi utilizada em todos os trabalhos. A tabela 1 resume as principais informações sobre a determinação de compostos fenólicos em cada estudo.

Tabela 1. Determinação de compostos fenólicos totais em frutos de *C. baccatum* var. *pendulum*.

Material Vegetal	Extrato	Metodologia	Fenólicos Totais	Referência
Frutos Maduros (frescos)	Hidroetanólico 40%	Folin Ciocalteau	Sementes: 5.847 mg CAE/100 g p.s. Pericarpo: 1.524 mg CAE/100 g p.s. Placenta: 3.511 mg CAE/100 g p.s.	Kappel <i>et al.</i> (2008)
Frutos Maduros (secos)	Hidroetanólico 70%	Folin Ciocalteau	Semente: 22.338 mg GAE/100 g p.s. Fruto: 18.008 mg GAE/100 g p.s.	Zimmer <i>et al.</i> (2012)
Frutos Maduros (frescos)	N.I.	Folin Ciocalteau	Fruto s/sem.: 240 mg GAE/100 g p.f. umidade 86%: 1.714 mg GAE/100g p.s.	Moraes <i>et al.</i> (2013)
Frutos Maduros (frescos)	Hidroetanólico 40% - polpa 80% - semente	Folin Ciocalteau	Semente: 509 mg GAE/100 g p.f. Polpa: 165 mg GAE/100 g p.f.	Sora <i>et al.</i> (2015)

N.I.: não informado; CAE: equivalentes de ácido clorogênico; GAE: equivalentes de ácido gálico; p.s.: peso seco; p.f: peso fresco.

No estudo realizado por Kappel *et al.* (2008) a avaliação do conteúdo total de fenólicos (expressa em equivalentes de ácido clorogênico - CAE) em extratos hidroetanólicos de frutos maduros de *C. baccatum* var. *pendulum* mostrou valores mais elevados para o extrato obtido das sementes (5.847 mg CAE/100g de peso seco) do que para os extratos de pericarpo (1.524 mg CAE/100g) e placenta (3.511 mg CAE/100g). O teor de fenólicos totais foi positivamente correlacionado com a atividade antioxidante desempenhada *in vitro* e *ex vivo* pelos extratos. Também foi

detectada a presença de ácido caféico e ácido clorogênico (Figura 4) nos extratos de semente e placenta de frutos maduros.

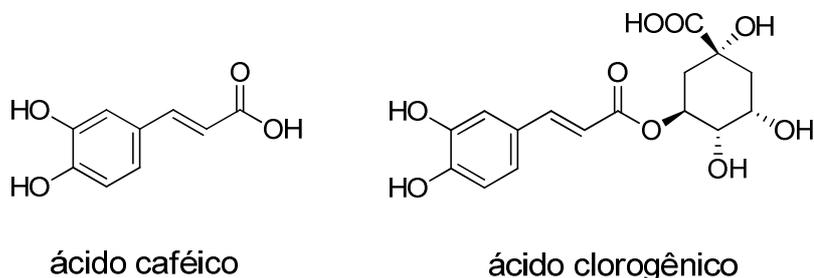


Figura 4. Estruturas do ácido caféico e ácido clorogênico.

Zimmer *et al.* (2012) encontraram na avaliação do conteúdo de fenólicos totais (expresso em equivalentes de ácido gálico - GAE) dos extratos hidroetanólicos de sementes e frutos de *C. baccatum* 22.338 mg e 18.008 mg GAE/100 g de peso seco, respectivamente. Estes valores, considerados elevados quando comparados ao estudo anterior, podem estar relacionados ao fato de que Zimmer *et al.* utilizaram sementes e frutos secos (<40°C) na preparação dos extratos.

Moraes *et al.* (2013) avaliaram a variação do conteúdo fenólico total durante processo de secagem dos frutos de *C. baccatum* em temperaturas elevadas (55, 65 e 75 °C), evidenciando que o conteúdo de compostos fenólicos totais (expressos em equivalentes de ácido gálico - GAE) reduziu significativamente (>30%) durante a secagem em relação ao valor encontrado para as amostras de frutos frescos sem sementes (240 ± 27 mg GAE/100 g). A comparação foi feita com ajuste do valor encontrado na amostra fresca e o teor de umidade dos frutos (86%).

Sora *et al.* (2015) avaliaram o conteúdo de fenólicos totais (expresso em equivalentes de ácido gálico - GAE) em extratos hidroetanólicos de polpa e sementes frescos da pimenta dedo-de-moça (*C. baccatum* var. *pendulum*) obtendo o resultado de 164,51 mg GAE/100 g para a polpa e de 508,85 mg GAE/100g para as sementes. Estes resultados também foram positivamente correlacionados à atividade antioxidante *in vitro* desempenhada pelos extratos.

2.2.3.2 Capsaicinóides

O teor de capsaicinóides de *C. baccatum* var. *pendulum*, comparado à outras espécies de pimenta, é considerado baixo por alguns autores (KOLLMANNSBERGER *et al.* 2011; WAHYUNI *et al.*, 2011). Entretanto, existem

variações no conteúdo de capsaicinóides entre os acessos pesquisados. O emprego de técnicas extrativas e metodologias diferentes podem ter influenciado nos resultados observados. A tabela 2 resume as principais informações sobre o teor de capsaicinóides totais.

Tabela 2. Teor de capsaicinóides nos frutos de *C. baccatum* var. *pendulum*.

Material Vegetal	Extrato	Metodologia	Capsaicinóides	Referência
Frutos Maduros (frescos)	Metanólico 75% (sonicação)	HPLC-PDA 280 nm	Pericarpo: total < 20 mg /100 g p.f. capsaicina < 10 mg dihidrocapsaicina < 5mg nordihidrocapsaicina < 1mg	Wahyuni <i>et al.</i> (2011)
Frutos Maduros (frescos) UPV-22402	Acetônico (maceração)	CG-MS	Fruto: total 1,3 mg/100 g p.f. capsaicina 0,6 mg (45,2%) dihidrocapsaicina 0,3 mg (26,1 %) nordihidrocapsaicina 0,3 mg (25,9 %)	Kollmannsberger <i>et al.</i> (2011)
Frutos Maduros (frescos) UPV-22571	Acetônico (maceração)	CG-MS	Fruto: total 13,3 mg/100 g p.f. capsaicina 8,16 mg (61,4%) dihidrocapsaicina 3,92 mg (29,5%) nordihidrocapsaicina 0,8 mg (6,0%)	Kollmannsberger <i>et al.</i> (2011)
Frutos Maduros (frescos)	Hidroetanólico 40% polpa 80% semente (maceração dinâmica)	HPLC-UV 278,7 nm	Polpa: capsaicina 2,99 mg/100g p.f. dihidrocapsaicina 7,58 mg/100 g p.f. Sementes: capsaicina 10,01 mg/100g p.f. dihidrocapsaicina 39,47 mg/100 g p.f.	Sora <i>et al.</i> (2015)

p.f. peso fresco

No estudo de Wahyuni *et al.* (2011) a quantificação de capsaicinóides totais em extratos metanólicos de três acessos de *C. baccatum* mostrou valores < 20 mg/100 g de pericarpo fresco. Capsaicina, dihidrocapsaicina e nordihidrocapsaicina (Figura 5) também foram quantificadas, sendo encontrado valores <10 mg/100 g, <5mg/100 g e <1mg/100 g, respectivamente, nos acessos pesquisados.

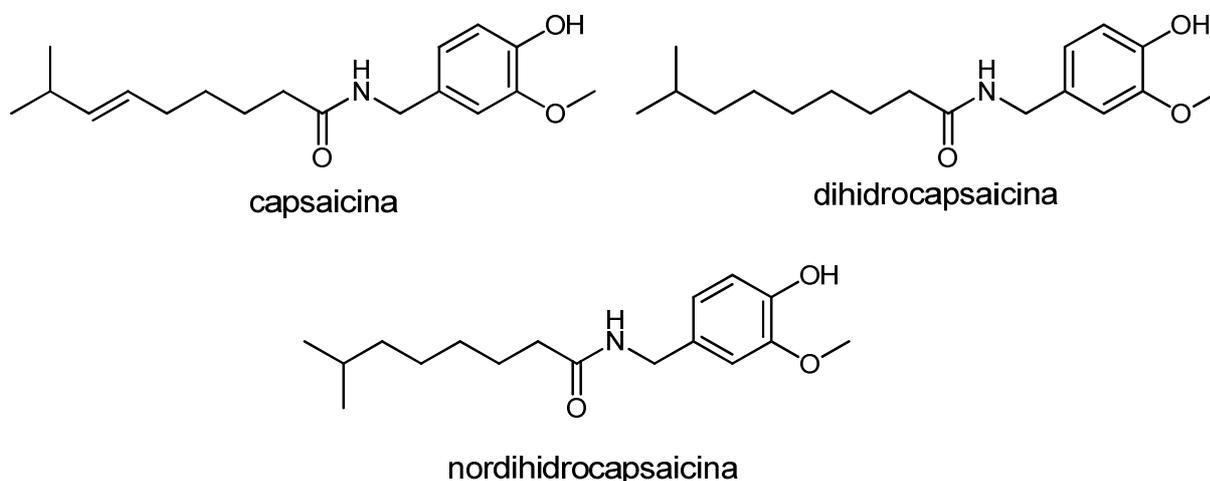


Figura 5. Estrutura dos capsaicinóides capsaicina, dihidrocapsaicina e nordihidrocapsaicina.

Em outro estudo publicado por Kollmannsberger *et al.* (2011) o conteúdo total de capsaicinóides foi de 13 mg/kg e 133 mg/kg no extrato acetônico de frutos frescos, para os acessos UPV-22402 e UPV-22571, respectivamente. Os principais capsaicinóides encontrados nestes acessos de *C. baccatum* foram capsaicina (45,2 e 61,4%), dihidrocapsaicina (26,1 e 29,5%) e nordihidrocapsaicina (25,9 e 6,0%), sendo os demais encontrados em quantidade inferior à 2% do total de capsaicinóides ou não foram detectados. Observa-se que as variações do teor de capsaicinóides entre os acessos deste trabalho podem indicar uma influência do genótipo quanto à pungência dos frutos.

Sora *et al.* (2015) também pesquisaram a presença de capsaicina e dihidrocapsaicina em extratos hidroetanólicos de polpa e sementes frescos de *C. baccatum*. O resultado da quantificação foi de 2,99 mg e 7,58 mg/100 g de pericarpo de capsaicina e dihidrocapsaicina, respectivamente, e 10,01 mg e 39,47 mg/100 g de sementes de capsaicina e dihidrocapsaicina, respectivamente.

2.2.3.3 Compostos Voláteis

A pesquisa por compostos voláteis se deve principalmente à utilização das pimentas como condimentos alimentares que conferem cor e aromaticidade aos alimentos. Desta forma alguns estudos investigam a composição de substâncias voláteis a fim de identificar as melhores variedades de pimentas em relação às propriedades aromáticas. Os principais compostos voláteis encontrados nos acessos de *C. baccatum var. pendulum* estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Compostos voláteis encontrados nos frutos de *C. baccatum var. pendulum*.

Material Vegetal	Extrato	Metodologia	Compostos Voláteis	Referência
Frutos Maduros (frescos) UPV-22402	HS-SPME	CG-MS	ésteres saturados; ésteres acil-insaturados; monoterpenos	Kollmannsberger <i>et al.</i> (2011)
Frutos Maduros (frescos) UPV-22571	HS-SPME	CG-MS	ésteres saturados; ésteres acil-insaturados; monoterpenos; ésteres de alcoóis secundários	Kollmannsberger <i>et al.</i> (2011)
Frutos Maduros (frescos)	HS-SPME	CG x CG-TOFMS	monoterpenos (34%); aldeídos (18%); sesquiterpenos (14%); ésteres (12%); alcanos (10%)	Junior <i>et al.</i> 2015

O estudo realizado por Kollmannsberger *et al.* (2011) nos frutos de *C. baccatum* mostrou que os acessos pesquisados são ricos em ésteres saturados de butanoatos, metil-butanoatos e metilpentanoatos. Dentre os ésteres acil-insaturados apenas o hexil-4-metil-2-pentenoato foi detectado. Diversos ésteres de alcoóis secundários também foram encontrados, mas apenas no acesso UPV-22571 de *C. baccatum*. Quanto aos terpenóides de baixo peso molecular, foram detectados os monoterpenos limoneno, α -pineno, 1,8-cineol e linalol (Figura 6).

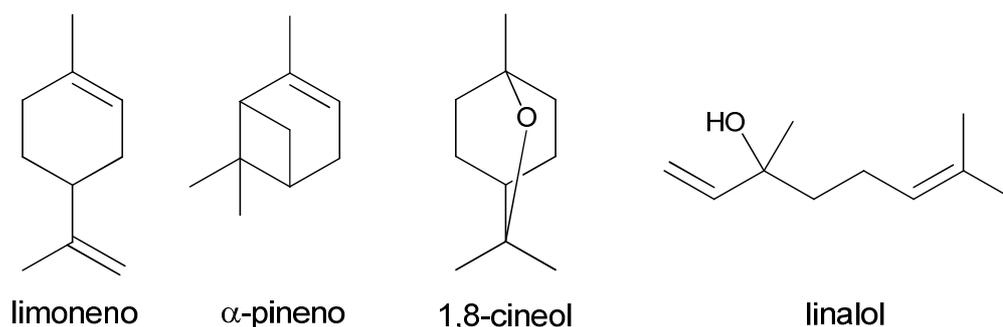


Figura 6. Estrutura dos monoterpenos limoneno, α -pineno, 1,8-cineol e linalol.

Em outra análise de substâncias voláteis foi demonstrado que há uma redução na presença destes compostos conforme o amadurecimento dos frutos. Neste estudo 49 compostos foram identificados em amostras da pimenta dedo-de-moça (*C. baccatum* var. *pendulum*), pertencentes às seguintes classes: monoterpenos (34%), aldeídos (18%), sesquiterpenos (14%), ésteres (12%), alcanos (10%), alcoóis (8%), cetonas (2%) e metoxipirazinas (2%). A análise quimiométrica realizada mostrou ser capaz de separar as amostras das pimentas analisadas de acordo com seus constituintes, sendo a dedo-de-moça caracterizada pela presença de aldeídos e terpenos (JUNIOR *et al.* 2015).

2.2.4 Propriedades Biológicas

As propriedades biológicas descritas para a pimenta dedo-de-moça (*C. baccatum* var. *pendulum*) tem sido primariamente relacionadas ao potencial antioxidante e anti-inflamatório. Alguns grupos de pesquisa têm explorado a atividade de extratos em modelos de dislipidemia e peroxidação lipídica. Todos os estudos encontrados serão apresentados a seguir e os principais resultados estão destacados na tabela 4.

Tabela 4. Avaliação das propriedades biológicas dos frutos de *C. baccatum* var. *pendulum* em diferentes modelos experimentais.

Referência	Extrato	Modelo	Dose; via	Resultados
Alves (2006)	Suco dos frutos	Sepse experimental	2 g/kg; i.p.	↑ contagem de hemoglobina ↑ contagem de plaquetas
		Agregação Plaquetária	25%	↓ agregação plaquetária <i>in vitro</i>
		Dislipidemia	2 g/kg; v.o.	↓ colesterol total ↓ índice aterogênico
		Lesão Vascular	2 g/kg; v.o.	↓ LDL oxidada
Spiller <i>et al.</i> (2008)	Suco dos frutos	Peritonite	2 g/kg e 20 g/kg; s.c.	↓ migração de neutrófilos ↓ permeabilidade vascular (20 g/kg) ↓ migração de leucócitos
		Pleurisia	2 g/kg; s.c.	↓ volume de exsudato ↓ conteúdo proteico ↓ LDH
Zimmer (2011)	Butanólico de frutos s/sementes	Dieta Hiperpalatável	0,2 g/kg; v.o.	↓ colesterol total ↓ índice aterogênico ↓ intolerância à glicose
Zimmer <i>et al.</i> (2012)	Etanólico e Butanólico de frutos s/sementes	Pleurisia	0,2 g/kg; v.o.	↓ migração de leucócitos ↓ volume de exsudato

Alves (2006) avaliou o efeito de *Capsicum baccatum* var. *pendulum* em modelos experimentais de inflamação, além de avaliar a ação antidislipidêmica e antioxidante do suco extraído dos frutos. Os resultados obtidos mostraram que o suco de *C. baccatum* apresentou ação protetora no modelo experimental de sepse nas doses de 0,5 g/kg, 1,0 g/kg e 2,0 g/kg (i.p.), melhorando parâmetros hematológicos, como hemoglobina ($p < 0,05$ para todas as doses) e contagem de plaquetas ($p < 0,05$ para a dose 2 g/kg). Também foi evidenciado uma inibição da agregação plaquetária *in vitro* na concentração de 25% de suco de *C. baccatum* em salina ($p < 0,05$). Neste mesmo trabalho foi observado que o suco de *C. baccatum* na dose 2 g/kg (v.o.) apresentou ação antidislipidêmica em ratos, reduzindo o colesterol total ($p < 0,05$) e a relação colesterol total/HDL ($p < 0,05$) após 14 dias de tratamento. Quando avaliado no modelo experimental de lesão vascular, o extrato (2,0 g/kg, v.o.) foi capaz de reduzir os níveis de LDL-oxidada após 21 dias de tratamento ($p < 0,05$).

Em complemento ao estudo realizado por Alves (2006), Spiller e colaboradores (2008) avaliaram o efeito do suco obtido dos frutos de *C. baccatum* em modelos de inflamação aguda induzidos por carragenina. Os animais foram pré-tratados (30 minutos) com 2,0 g/kg do suco via intraperitoneal no modelo de pleurisia, havendo redução significativa na migração de leucócitos para a cavidade

inflamada ($p < 0,05$), no volume de exsudato ($p < 0,05$), bem como na redução do conteúdo protéico ($p < 0,05$) e nos níveis da enzima lactato desidrogenase ($p < 0,05$) no exsudato pleural. No modelo de peritonite, camundongos foram pré-tratados (30 minutos) com três doses do suco (0,2; 2,0; 20 g/kg) via subcutânea, havendo redução na migração de neutrófilos para as doses 2,0 e 20 g/kg ($p < 0,05$) e redução da permeabilidade vascular apenas na dose 20 g/kg ($p < 0,05$). Spiller *et al.* concluíram que devido a presença de capsaicina no extrato como um dos componentes majoritários, esta possivelmente estaria envolvida na atividade anti-inflamatória.

Estudos realizados por Zimmer *et al.* (2011; 2012) tiveram como objetivo avaliar a ação antioxidante, anti-inflamatória, dislipidêmica e hipoglicemiante de extratos obtidos dos frutos e sementes de *C. baccatum*. No modelo de pleurisia induzida por carragenina em camundongos foi constatado que os grupos pré-tratados (1 hora) com 200 mg/kg (v.o.) dos extratos etanólico (bruto) e butanólico, ambos obtidos de frutos de *C. baccatum*, apresentaram redução significativa na migração de leucócitos ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente) e no volume de exsudato ($p < 0,01$, ambos). Foi sugerida uma correlação entre o teor de flavonóides e compostos fenólicos presentes nesses extratos com a atividade observada, visto que no extrato butanólico não foi detectada a presença de capsaicina. Observa-se também que os resultados foram significativos para uma dose dez vezes menor que aquela utilizada no estudo de Spiller *et al.* (2008) e administração do extrato foi por via oral.

A avaliação da atividade do extrato butanólico (BUT) na dislipidemia e intolerância à glicose conduzida por Zimmer (2011) em ratos tratados com dieta hiperpalatável mostrou que os animais tratados via oral com BUT (200 mg/kg) não tiveram aumento do colesterol total e LDL bem como do índice aterogênico (relação colesterol/HDL) após 130 dias de tratamento. Não houve também desenvolvimento de tolerância reduzida à glicose nos animais tratados com BUT, bem como o extrato não provocou nenhuma alteração significativa nos parâmetros bioquímicos, hematológicos e comportamentais dos animais durante o experimento. Estes resultados sugerem que o extrato de *C. baccatum* possui um efeito protetor à dislipidemia e às alterações glicêmicas mesmo em condições de dieta desfavorável, além de apresentar um grau de segurança após uso prolongado.

2.3 O ENVOLVIMENTO DA INFLAMAÇÃO NA ATEROSCLEROSE

A inflamação é um processo desencadeado pelo organismo de mamíferos com a finalidade de defesa e reparo do organismo frente à ameaça de infecções e eventos lesivos, sendo crucial para sua sobrevivência. Contudo este complexo sistema de células e mediadores químicos envolvidos na resposta inflamatória pode apresentar eventuais falhas e promover o desenvolvimento de doenças (RANG *et al.*, 2011).

O processo inflamatório apresenta-se sob dois tipos de resposta: uma denominada aguda, onde predominam alterações vasculares exsudativas, e outra denominada crônica, onde o estímulo lesivo permanece por períodos prolongados, desencadeando lesão tecidual e aumento da proliferação celular (KUMAR *et al.*, 2010).

A exposição das células à lesão tecidual resulta na produção e liberação de diversos mediadores químicos, como as citocinas, particularmente a interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , bem como várias quimiocinas. Estes desencadeiam alterações vasculares nos tecidos, com formação de bradicinina, liberação de histamina, liberação de prostaglandinas I₂ e E₂ e leucotrieno B₄, favorecendo o recrutamento de leucócitos para o tecido inflamado (KUMAR *et al.*, 2010; RANG *et al.*, 2011).

A aterosclerose, apesar da forte associação com o aumento dos níveis de LDL no sangue e acúmulo de lipídios na parede vascular, é considerada primariamente um doença inflamatória crônica (ROSS, 1999). As placas ateroscleróticas são constituídas por um complexo inflamatório com intenso envolvimento de citocinas, o que tem levado à pesquisas farmacológicas menos voltadas para a dislipidemia e mais preocupadas em controlar o componente inflamatório da aterosclerose (TABAS e GLASS, 2013; TOUSOULIS *et al.*, 2016).

As lesões da aterosclerose ocorrem principalmente em artérias de grande e médio calibre, sendo cumulativas com o avanço da idade. Isso ocorre devido ao aumento dos eventos lesivos na parede arterial que geram uma resposta inflamatória insuficiente no controle do dano tecidual (ROSS, 1999; RANG *et al.*, 2011). Essa inflamação persistente é seguida pelo acúmulo de lipoproteínas

oxidadas na parede das artérias que induzem um estado de inflamação crônica caracterizado pelas células endoteliais ativadas e recrutamento de macrófagos e outras células imunológicas. A evolução das lesões leva à morte celular e formação de corpos necróticos, com acúmulo de matriz extra-celular e calcificação arterial (TABAS e GLASS, 2013).

2.3.1 Potencial do uso de *C. baccatum* na prevenção da aterosclerose

As propriedades biológicas verificadas no extrato de *C. baccatum* apresentam mecanismo de ação desconhecidos. Entretanto, no estudo de Spiller *et al.* (2008), foi sugerido que a ação anti-inflamatória de *C. baccatum* está relacionada com a capacidade de reduzir citocinas pró-inflamatórias como TNF- α and IL-1 β na região inflamada. Além da atividade anti-inflamatória, o extrato obtido dos frutos de *C. baccatum* mostrou-se promissor na prevenção de alterações lipídicas e glicêmicas, bem como na redução de LDL-oxidada em modelos *in vivo* (ALVES, 2006; ZIMMER, 2011).

Considerando-se que a aterosclerose é mediada por inúmeros elementos, associados à oxidação lipídica, dislipidemia e processos inflamatórios, é possível que os compostos químicos presentes no extrato de *C. baccatum* atuem de forma ampla e possam contribuir no tratamento de doenças com componente inflamatório, como a aterosclerose e prevenir eventos cardiovasculares associados.

2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS DA REVISÃO

De forma geral, as pimentas do gênero *Capsicum* apresentam atividades biológicas diversas, que vem sendo exploradas em inúmeras pesquisas. Contudo estas atividades têm sido correlacionadas com a presença de capsaicina e seus análogos estruturais nos frutos de pimentas.

A pimenta dedo-de-moça (*C. baccatum* var. *pendulum*) representa uma fonte de moléculas bioativas, visto as atividades biológicas atribuídas aos seus extratos. Esta espécie possui baixo teor pungente, o que evidencia a possibilidade de outras moléculas não-capsaicinóides estarem envolvidas nas atividades biológicas investigadas.

Nos estudos biológicos abordados nesta revisão para a espécie *C. baccatum* apenas Spiller *et al.* (2008) realizaram uma correlação direta da atividade anti-inflamatória com a presença de capsaicina no extrato. Para as demais atividades biológicas nenhuma substância ativa foi descrita.

2.5. REFERÊNCIAS

- ALVES, M. K. **Avaliação da Ação Antiinflamatória e Antidislipidêmica de *Capsicum baccatum* var. *pendulum* L. (Solanaceae) - pimenta dedo-de-moça.** 2006. 91 p. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.
- ASNIN, L.; PARK, S. W. Isolation and Analysis of Bioactive Compounds in *Capsicum* Peppers. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 55, n. 2, 2015.
- BOSLAND, P.W.; VOTAVA, E.J. **Peppers: vegetable and spice *Capsicums*.** 2ª edição. Wallingford: CAB International. 2012. 248 p.
- CARVALHO, A. V. *et al.* Bioactive compounds and antioxidant activity of pepper (*Capsicum* sp.) genotypes. **Journal of Food Science and Technology-Mysore**, v. 52, n. 11, p. 7457-7464, 2015.
- COSTA, L. M. D. *et al.* Antioxidant activities of peppers of the genus *Capsicum*. **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 30, n. 1, p. 51-59, 2010.
- EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. **Pimenta (*Capsicum* spp.).** Sistemas de Produção, 2. Versão Eletrônica. Publicada em nov de 2007. Disponível em: <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Pimenta/Pimenta_capsicum_spp/index.html> Acesso em: 02 de maio de 2014.
- JUNIOR, S. B. *et al.* Analysis of volatile compounds in *Capsicum* spp. by headspace solid-phase microextraction and GC × GC-TOFMS. **Analytical Methods**, v. 7, n. 2, p. 521-529, 2015.
- KAPPEL, V. D. *et al.* Phenolic content and antioxidant and antimicrobial properties of fruits of *Capsicum baccatum* L. var. *pendulum* at different maturity stages. **Journal of Medicinal Food**, v. 11, n. 2, p. 267-274, 2008.
- KOLLMANNBERGER, H. *et al.* Volatile and capsaicinoid composition of aji (*Capsicum baccatum*) and rocoto (*Capsicum pubescens*), two Andean species of chile peppers. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 91, n. 9, p. 1598-1611, 2011.
- KUMAR, V. *et al.* **Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.** 8ª edição. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010. 1450 p.
- MADAIL, J.C.M. *et al.* **Economia da produção de pimenta vermelha no município de Turuçu- RS.** Pelotas: EMBRAPA Clima Temperado, Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento, v. 19, 27 p., 2005.
- MORAES, I. C. F. *et al.* Dehydration of "dedo de moça" pepper: kinetics and phytochemical concentration. **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 33, n. 1, p. 134-141, 2013.

OBOH, G.; ROCHA, J. B. T. Hot pepper (*Capsicum* spp.) protects brain from sodium nitroprusside- and quinolinic acid-induced oxidative stress *in vitro*. **Journal of Medicinal Food**, v. 11, n. 2, p. 349-355, 2008.

OBOH, G. M. *et al.* Effect of combination on the antioxidant and inhibitory properties of tropical pepper varieties against alpha-amylase and alpha-glucosidase activities *in vitro*. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 10, p. 1152-8, 2011.

RANG, H.P. *et al.* **Rang e Dale: Farmacologia**. 7^a edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 768 p.

ROSS, R. Mechanisms of disease - Atherosclerosis - An inflammatory disease. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115-126, 1999.

SHARMA, S. K.; VIJ, A. S.; SHARMA, M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. **European Journal of Pharmacology**, v. 720, n. 1-3, p. 55-62, 2013.

SORA, G. T. *et al.* A comparative study of the capsaicinoid and phenolic contents and *in vitro* antioxidant activities of the peppers of the genus *Capsicum*: an application of chemometrics. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 12, p. 8086-94, 2015.

SPILLER, F. *et al.* Anti-inflammatory effects of red pepper (*Capsicum baccatum*) on carrageenan- and antigen-induced inflammation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, n. 4, p. 473-478, 2008.

SRINIVASAN, K. Biological activities of red pepper (*Capsicum annum*) and its pungent principle capsaicin: A Review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 12, 2015.

TABAS, I.; GLASS, C. K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. **Science**, v. 339, n. 6116, p. 166-72, 2013.

TOUSOULIS, D. *et al.* Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. **European Heart Journal**, 2016.

WAHYUNI, Y. *et al.* Metabolite biodiversity in pepper (*Capsicum*) fruits of thirty-two diverse accessions: Variation in health-related compounds and implications for breeding. **Phytochemistry**, v. 72, n. 11-12, p. 1358-1370, 2011.

ZIMMER, A. R. **Avaliação Química e Farmacológica de *Capsicum baccatum* var. *pendulum* (Solanaceae)**. 2011. 101 p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

ZIMMER, A.R. *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Capsicum baccatum*: From traditional use to scientific approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 1, p. 228-233, 2012.

3. CAPÍTULO II: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DAS FRAÇÕES DO EXTRATO BUTANÓLICO DE *C. baccatum* E ISOLAMENTO E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS SUBSTÂNCIAS PRESENTES NAS FRAÇÕES

O texto completo do capítulo II, compreendido entre as páginas 39 a 56, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Este capítulo consta da descrição do fracionamento do extrato butanólico obtido dos frutos de *Capsicum baccatum* var. *pendulum*, isolamento de cinco compostos majoritários nas frações, inéditos para a espécie, e avaliação da atividade anti-inflamatória das frações obtidas no modelo de pleurisia induzido por carragenina.

4. CAPÍTULO III: EVIDÊNCIA DA FORMAÇÃO DE DERIVADOS DE AÇÚCARES DURANTE O PROCESSO EXTRATIVO DE *C. baccatum*.

O texto completo do capítulo III, compreendido entre as páginas 57 a 64, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico. Este capítulo consta da descrição do isolamento de três derivados alquilados de açúcares formados durante a extração dos frutos de *Capsicum baccatum* com o solvente *n*-butanol em aparato de Soxhlet, evidenciados pela comparação química com extrato obtido do mesmo material vegetal e *n*-butanol conduzido sob percolação.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fracionamento do extrato *n*-butanólico obtido a partir dos frutos de *C. baccatum* var. *pendulum* mostrou-se adequado quanto à diferenciação na composição química.

A avaliação da atividade anti-inflamatória do extrato e frações no modelo de pleurisia induzida por carragenina em camundongos mostrou ser significativa para todas as frações quanto à redução na migração de leucócitos para a cavidade pleural.

O isolamento e elucidação de compostos presentes no extrato butanólico e frações derivadas propiciou a compreensão das classes de compostos que compõem o extrato, bem como alertou sobre a influência do processo extrativo na formação de compostos artefatos.

Em relação ao desempenho das frações estudadas, no que diz respeito à composição química, rendimento e perfil de atividade, pode-se concluir que a fração LF é a mais promissora para futuros estudos de isolamento de compostos ativos de *C. baccatum*, sendo o capsianosídeo XV um potencial candidato à ensaios de atividade anti-inflamatória, visando a contribuição no desenvolvimento de medicamentos para prevenção e tratamento de doenças com componente inflamatório, como a aterosclerose.

ANEXOS

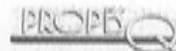
I. CARTA DE APROVAÇÃO DO CEUA



UFRGS
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

Comissão De Ética Na Utilização De Animais



CARTA DE APROVAÇÃO

Comissão De Ética Na Utilização De Animais analisou o projeto:

Número: 19446

Título: AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA E FARMACOLÓGICA DE *Capsicum baccatum* var. *pendulum* L.
(Solanaceae)

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

GRACE GOSMANN - coordenador desde 01/03/2008
ALINE RIGON ZIMMER - Aluno de Doutorado desde 01/03/2008
BIANCA FRANCO LEONARDI - Aluno de Graduação de 01/05/2010 até 31/10/2010
LUIZ VALMOR CRUZ PORTELA - Colaborador desde 01/06/2010
Eduardo Rigon Zimmer - Aluno de Mestrado desde 01/06/2010

Equipe Externa:

Jarbas Rodrigues de Oliveira - Colaborador desde 01/03/2008

Comissão De Ética Na Utilização De Animais aprovou o mesmo em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008 que disciplina a criação e utilização de animais em atividades de ensino e pesquisa.

Porto Alegre, Sexta-Feira, 17 de Dezembro de 2010

P/ FLAVIO ANTONIO PACHECO DE ARAUJO
Coordenador da comissão de ética

APÊNDICES

I. ESPECTROS DE RMN DO COMPOSTO 5

^{13}C NMR

^1H NMR/ PRESAT

HSQC

HMBC

COSY

TOCSY