

## Evidências para o uso de *Indigo naturalis* no tratamento da psoríase tipo placa: uma revisão sistemática

Evidences for the use of *Indigo naturalis* as a treatment of cutaneous plate-type psoriasis: a systematic review

Michelle C G Carvalho<sup>1,2</sup>, Rodrigo L Pires<sup>1,3</sup>, Wandelaytian S Florindo<sup>1,4</sup> e Áurea S S Cavalcanti<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Vila Velha. Rua Comissário José Dantas de Melo, 21. Bairro Boa Vista. Vila Velha, ES, Brasil. CEP 29101-770. <sup>2</sup>cassaro.michelle@gmail.com; <sup>3</sup>rodrifarmaceutico@hotmail.com; <sup>4</sup>scussulin05@yahoo.com.br; <sup>5</sup>aurea@uvv.br

**Resumo** O uso da fitoterapia na Medicina Tradicional Chinesa demonstra que as plantas medicinais são muito utilizadas como tratamento de diversas enfermidades, sendo que suas evidências terapêuticas são demonstradas através de diversas pesquisas experimentais. Os pesquisadores buscam nas plantas medicinais uma alternativa para a cura de doenças com menos reações adversas para uma melhor qualidade de vida. O *Indigo naturalis* ou *Qing Dai* tem sido pesquisado por suas propriedades antiinflamatórias, antioxidantes e antimetabólicas. O objetivo desta revisão literária sistemática é expor os resultados obtidos com o uso do *Indigo naturalis* no tratamento da psoríase cutânea do tipo placa em pesquisas experimentais, criando, assim, ambiente propício para estudo de plantas também da flora brasileira. As referências utilizadas demonstraram que o tratamento com a pomada *Indigo naturalis* não possui reações adversas e nem outros efeitos colaterais, como aqueles apresentados em outros tratamentos alopáticos. Porém por serem poucos os resultados encontrados é necessária a realização de mais estudos clínicos que confirmem com mais exatidão a eficácia do *Indigo naturalis* no tratamento da psoríase tipo placa.

**Palavras-chaves:** *Indigo naturalis*, psoríase cutânea, fitoterapia, tratamento.

**Abstract** The use of Phytotherapy in Traditional Chinese Medicine demonstrates that medicinal plants are very useful as a treatment for many diseases and its therapeutic evidences have been proved by many experimental researches. The researchers want to find out in these medicinal plants some alternatives to cure diseases that have less adverse reactions for better healthy. The *Indigo naturalis* or *Qing Dai* has been researched for its antiinflammatory properties, antioxidant and antimetabolic. The purpose of this review is to assemble the results on the use of the *Indigo* as treatment for diseases like

cutaneous plate-type psoriasis in such of experimental researches creating, thus, enabling environment for the study of these peculiar plants like in Brazilian flora. The references used demonstrate that the treatment with the poultice or ointment made of *Indigo naturalis* does not have any adverse reactions neither collateral effects, like those presents on the rest of allopathic treatment. Although the results are very tiny, they deserve more researches and clinical studies about the effectiveness of treatment of the *Indigo naturalis*.

**Keywords:** *Indigo naturalis*, skin psoriasis, phytotherapy, treatment.

### Introdução

Desde a antiguidade produtos naturais são utilizados para curar ou aliviar enfermidades. Sabe-se que muitas civilizações, dentre elas a civilização chinesa, utilizaram plantas medicinais para controlar pragas em geral (Barreiro *et al.* 2006).

A medicina tradicional chinesa possui uma longa história na prática fitoterápica, onde sua eficácia é observada no tratamento diário dos pacientes (Zhou *et al.* 2010). O tratamento chinês é baseado no sinergismo, ou seja, na associação de várias plantas, sendo que cada erva medicinal irá potencializar a outra, com isso, serão administradas doses subterapêuticas havendo assim reduções ou eliminações de possíveis reações tóxicas (Chen 2009).

A fitoterapia chinesa é coesa e bem difundida entre população e entre médicos. A classe científica sempre está em busca de novos conhecimentos sobre os efeitos benéficos das plantas medicinais (Sun *et al.* 2009).

No Brasil a medicina popular brasileira é bem estendida, apesar de permanecer na “clandestinidade”, pois não é tão aplicada

na medicina tradicional. Este quadro pode ser revertido se o país assumir uma posição em relação às plantas medicinais e aumentar os recursos na área de pesquisa (Rezende e Cocco, 2002).

O presente estudo visa avaliar os efeitos benéficos da pomada à base de *Indigo naturalis* no tratamento tópico da psoríase tipo placa. Sendo que o intuito maior é fornecer uma opção de tratamento com um mínimo de reações adversas, pois atualmente esta doença é normalmente tratada com corticóides em cremes, pomadas, loções e aerossóis. Estes fármacos apresentam uma resposta imediata, porém há recorrência destas lesões em curto período além de apresentarem efeitos colaterais como miliária, piodermite e atrofia epidérmica que podem ser graves (Lin *et al.* 2009a).

Diante deste contexto, o estudo delimitou como objetivo geral de investigação, verificar se a utilização do uso de *Indigo naturalis* no tratamento da psoríase possibilita um melhor controle da doença ou se gera outras conseqüências prejudiciais à saúde. Assim pretende-se reunir dados científicos sobre a ação e eficácia do *Indigo naturalis* no tratamento desta dermatose, através de revisão bibliográfica em diversas obras de estudo e literaturas existente utilizando formulações tópicas.

---

## Psoríase cutânea humana

A psoríase é uma doença crônica inflamatória recorrente, que atinge principalmente a pele e as articulações, apresentando um quadro de eritema, desidratação e descamações no estrato córneo (Arruda *et al.* 2004, Arnold Júnior *et al.* 1994). É uma doença comum que atinge cerca de 2-3% da população mundial (Tse *et al.* 2006).

Esta dermatose atinge de igual forma homens e mulheres sendo que o seu início é mais precoce no sexo feminino (Arruda *et al.* 2001), seu surgimento pode ocorrer em qualquer idade, mas o aumento de casos ocorre na segunda ou terceira década de vida (Gawkrodger, 2002). A patogenia desta doença ainda é desconhecida, porém há uma predisposição genética determinada para o seu desenvolvimento (Sampaio e Rivitti 2008).

A característica marcante da psoríase, responsável pelo seu aspecto clínico típico, é a hiperplasia da epiderme com intensa descamação. Na psoríase, a atividade mitótica dos queratinócitos da camada basal é 50 vezes maior que na pele normal, o que faz com que os queratinócitos levem apenas três a cinco dias para atingir a camada córnea, enquanto que na epiderme normal este processo ocorre entre 28 a 30 dias (Werner, 2006).

Esta enfermidade apresenta inúmeras formas de manifestações clínicas, porém as suas formas mais comuns e importantes são a psoríase guttata, eritrodémica, pustulosa e a vulgar, sendo esta última forma mais vista. A psoríase guttata surge de maneira abrupta com inúmeras pápulas e placas pequenas e disseminadas, que geralmente aparecem após um episódio de infecção das vias aéreas superiores de causa estreptocócica; este tipo é mais comum em crianças. A

forma eritrodérmica é grave e se caracteriza por eritema e descamação generalizados, envolvendo pelo menos 90% da superfície corpórea. A pustulosa é caracterizada pela presença de pústulas subcórneas e pode ser generalizada, localizada, ou acometer as palmas das mãos e plantas dos pés (Cucé e Festa Neto 2001, Fitzpatrick *et al.* 2005).

A psoríase do tipo placa se manifesta em 90% dos casos, é caracterizada pelo aparecimento de feridas na pele de cor avermelhada e descamativas bem demarcadas (Lopes *et al.* 2007). As escamas geralmente têm cor “prateada” e, quando retiradas por curetagem, apresentam aspecto e consistência semelhante a raspas de parafina “sinal da vela” e em seguida se observa o sinal de Auspitz “orvalho sangrante” aonde são observados pequenos pontos hemorrágicos. O acometimento das articulações em particular joelhos e cotovelos é muito característico neste tipo de psoríase, bem como os fenômenos isomórficos de Koebner, que é o aparecimento de placas de psoríase em locais de trauma físico (Bechelli e Curban 1978).

Um conjunto de fatores genéticos, imunológicos e ambientais é necessário para o desenvolvimento da doença. A hereditariedade desempenha importante papel na psoríase, os pais transmitem a seus filhos a susceptibilidade para desenvolver a doença. Entretanto, a psoríase só se expressa clinicamente se uma reação imunológica induzida por linfócitos T se desenvolver na pele dos pacientes; este processo inflamatório terá como conseqüência a hiperproliferação celular. O estresse em sentido amplo (psicológico, físico, cirúrgico) é um fator agravante ou desencadeante bem conhecido (Rodrigues e Teixeira 2009).

Por se tratar de uma dermatose crônica, com características inflamatórias demanda uso prolongado de medicamentos, o que faz com a pele desenvolva um mecanismo chamado taquifilaxia, ou seja, a pele se acostuma com o tratamento e passa a não responder mais à medicação. No entanto o resultado do tratamento da psoríase realizado em um dos estudos clínicos com uso do *Indigo naturalis* mostrou-se capaz de controlar e reduzir o número de lesões psoriásicas de forma eficaz e segura (Bechelli e Curban 1978, Lin *et al.* 2009a).

---

## *Indigo naturalis* e seu perfil fitoquímico

*Indigo naturalis* ou *Qing dai* é um pó azul escuro amplamente utilizado na medicina oriental Chinesa em várias enfermidades, dentre elas a psoríase tipo placa. Este pó é obtido a partir das folhas da *Baphicacanthus cusia*, *Polygonum tinctorium*, *Isatis indigotica*, *Indigofera tinctoria* e *Strobilanthes formosanus* Moore (Lin *et al.* 2009b), que constam na Tabela I com suas respectivas sinonímias. Estas espécies possuem alcalóides bis-indólicos (indigóides), sendo que os principais são a Indigotina e a Indirubina. As folhas e caules destas plantas são ricos em indicana (indoxil-5-D-glucosídeo) e ou isatana B (indoxil-5-ceto-gluconato) que ao decompor-se por hidrólise enzimática através de fermentação produzem o indoxil. Estas moléculas de indoxil por sua vez são agrupadas duas a duas e oxidadas espontaneamente formando o Indigo (indigotina), corante

Tabela 1 Nomes científicos de plantas que contém o *Indigo naturalis*, utilizadas no tratamento da psoríase tipo placa e também seus respectivos sinônimos

| Nome científico da planta e autor        | Família      | Sinônimos e autor   |
|--|--------------|---|
| <i>Baphicacanthus cusia</i> Nees Bremek  | Acanthaceae  | <i>Goldfussia cusia</i> Nees  |
| <i>Polygonum tinctorium</i> Aiton        | Polygonaceae | <i>Ampelygonum tinctorium</i> Aiton Steud;<br><i>Persicaria tinctoria</i> Aiton H. Gross;<br><i>Persicaria tinctoria</i> Aiton Spach;<br><i>Pogalis tinctoria</i> Aiton Raf;  |
| <i>Isatis tinctoria</i> L.               | Brassicaceae | <i>Isatis indigotica</i> Fortune<br><i>Isatis oblongata</i> var. <i>yezoensi</i> S Y. L. Chang<br><i>Isatis tinctoria</i> var. <i>indigotica</i> Fortune T.Y. Cheo e K.C. Kuan<br><i>Isatis tinctoria</i> var. <i>yezoensis</i> Ohwi Ohwi<br><i>Isatis yezoensis</i> Ohwi |
| <i>Indigofera tinctoria</i> L.           | Fabaceae     | <i>Anila tinctoria</i> L. Kuntze<br><i>Anila tinctoria</i> var. <i>normalis</i> Kuntze<br><i>Indigofera indica</i> Lam.<br><i>Indigofera sumatrana</i> Gaertn.<br><i>Indigofera tinctoria</i> var. <i>macrocarpa</i> DC.  |
| <i>Strobilanthes formosanus</i> S. Moore | Acanthaceae  |   |

Fonte: Base de dados Tropicos do Missouri Botanical Garden. Disponível em: <http://www.tropicos.org/>

azul. O indoxil por oxidação pode também formar a indirubina (isoindigotina, o Indigo carmin) um isômero do indigo cuja coloração é violácea (Cabral, 2007; Calvo, 2007; Qian *et al.* 2005).

A coloração azul do *Indigo naturalis* é devido ao alto nível de indigotina, cerca de 2,65% p/p do pó Indigo natural. Apesar de estar em menor quantidade (0,15% p/p), a indirubina componente secundário do Indigo tem os efeitos antiinflamatórios atribuídos a si (Qian *et al.* 2005).

Os indigóides são produtos naturais que têm uma longa história em razão do uso como tinturas. O Indigo foi sintetizado em 1878 e o primeiro processo industrial foi desenvolvido em 1890. A literatura relata inúmeros estudos farmacológicos envolvendo alcalóides bis-indólicos, principalmente indirubina e seus derivados, tendo sido detectadas atividades antioxidantes, antiinflamatórias e antimitóticas (Calvo 2007).

#### Evidências sobre a eficácia do *Indigo naturalis* no tratamento da Psoríase Vulgar (tipo placa) e sua atuação na proliferação celular

Os estudos se basearam na formulação de uma terapia alternativa ou complementar para o tratamento da psoríase tipo placa. De acordo com Lin e seus colaboradores, o tratamento foi fornecido a 42 pacientes com psoríase bilateral, isto é, lesões iguais em ambos os lados de seu corpo, em um ensaio duplo cego, onde era espalhada a

pomada de Indigo nas placas psoriáticas em um dos lados e apenas a base da pomada nas placas no outro lado do corpo. O tratamento com Indigo manchava a pele dos participantes, mas saía com lavagem. Antes das consultas médicas regulares, toda a área com as lesões eram lavadas para que não houvesse identificação pelos médicos do local onde fora administrado à pomada em questão e sua base. A pesquisa durou 12 semanas, foi observada a melhora da psoríase em 31 pacientes dos 42 que foram avaliados e tratados com o *Indigo naturalis*. Nenhum efeito prejudicial foi notado, apesar de existirem pacientes que não estavam satisfeitos com o fato da pomada manchar a pele e suas roupas, mesmo que saísse após lavagem e não deixando nenhuma mudança permanente na cor da pele (Lin *et al.* 2009a; Lin *et al.* 2007a).

O tratamento com a pomada de *Indigo naturalis* não possui reações adversas, como aquelas apresentadas em tratamentos com corticosteroide, nem outros efeitos colaterais - isto baseado em observações clínicas durante cinco anos. Além do mais, o tratamento com a pomada de Índigo custa muito menos (Lin *et al.* 2009a).

Na epiderme normal o ciclo celular de renovação até a descamação epitelial é de 28 a 30 dias (Werner, 2006). O processo de maturação, ou seja, a queratinização inicia-se na camada basal onde ocorre meiose das células -mães e mitoses dos queratinócitos, que migram para a camada espinhosa iniciando a síntese de queratina, há outra migração para a camada granulosa onde a célula irá perder

o seu núcleo e suas organelas citoplasmáticas; a partir daí, as células serão transformadas em células escamosas queratinizadas no estrato córneo, onde serão eliminadas (Alberts *et al.* 2010).

Sampaio e Rivitti (2008) descrevem a ocorrência de uma aceleração do ciclo germinativo epidérmico, na camada basal, aumento das células em proliferação, com marcado encurtamento do tempo da renovação celular na epiderme das lesões.

O processo de diferenciação e proliferação celular na psoríase é complexo, pois não se sabe realmente qual o ponto de partida de sua origem. Alguns estudiosos acreditam que a melhor forma de se explicar a cascata que envolve a formação das lesões seria o modelo da rede de citocinas, sendo que eventos externos com prejuízos físicos, eventos internos, como bactérias, drogas, por exemplo, favoreceriam uma cascata de reações de citocinas, que conseqüentemente ativaria diversas células inflamatórias (Mukai 2008).

Dados sugerem que a terapia tópica com *Indigo naturalis* é eficaz, pois a sua ação se dá na modulação da proliferação e diferenciação dos queratinócitos, havendo uma redução da espessura epidérmica, descamação, eritema e enrijecimento, além de aumentar e normalizar os níveis de filagrina no estrato córneo e na camada granulosa e inibir a sinalização da proteína de superfície celular CD3 (com isso não haverá ativação das células T). Estudos realizados pelo mesmo autor sugerem a possibilidade de haver uma redução da angiogênese (Lin *et al.* 2007b, Fitzpatrick *et al.* 2005), processo pelo qual ocorre dilatação e aumento dos vasos sanguíneos (Mukai 2008).

As pesquisas realizadas por Lin *et al.* (2009a) demonstraram também que o princípio ativo indigotina (Índigo) e indirubina podem causar a parada do ciclo celular, porém a indirubina apresenta uma ação maior na inibição da proliferação celular dos queratinócitos.

## Considerações finais

A literatura consultada na realização desta revisão indica que o *Indigo naturalis*, fitoterápico amplamente empregado na medicina popular chinesa, apresenta uma ação antiinflamatória, antioxidante e antimitótica. Tais constatações sugerem que o mesmo pode proporcionar grande benefício no tratamento da psoríase.

Contudo, por serem poucos os estudos científicos realizados com o *Indigo naturalis* para esta finalidade torna-se necessária a realização de mais estudos clínicos que confirmem com mais exatidão a eficácia deste fitoterápico no tratamento da psoríase tipo placa, assim como também se vê a necessidade de um estudo duplo-cego randomizado comparando a pomada de *Indigo naturalis* com uma pomada contendo corticóide, visando comparar os efeitos positivos e negativos de ambos, já que o corticóide ainda é o tratamento mais utilizado.

Ficou também evidenciado que pesquisas envolvendo plantas medicinais e compostos naturais ativos são muito importantes para a síntese de substâncias análogas mais seletivas e potentes, que podem ser obtidas porventura mais facilmente e a custos menores. É importante lembrar também que muitos fármacos disponíveis atualmente no mercado farmacêutico foram obtidos sinteticamente baseados em estruturas naturais ativas.

## Referências

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2010) Tecidos especializados, células tronco e renovação de tecidos. In: **Biologia molecular da célula**. Porto Alegre: Artmed, pp 1417-1426.
- Arnold Júnior HL, Odom RB, James WD (1994). Psoríase. In: **Doenças da pele de Andrews dermatologia clínica**. São Paulo: Manole, pp 217-233.
- Arruda LHF, Campbell GAM, Takahashi MDF (2001) Psoríase. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 76: 141-167.
- Arruda L, Ypiranga S, Martins GA (2004) Tratamento sistêmico da psoríase- Parte II: imunomoduladores biológicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 79: 393-408.
- Barreiro EJ, Bolzani VS, Viegas Jr C (2006) Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova** 29: 326-337.
- Bechelli LM, Curban GV (1978) Dermatose eritêmato-escamosas. In: **Compêndio de dermatologia**. São Paulo: Atheneu, pp 460-465.
- Cabral JMP (2007) História breve dos pigmentos: das artes da Idade Média (2a parte). **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química** 104: 39-50.
- Calvo TR (2007) **Uso sustentável da biodiversidade brasileira-prospecção químico-farmacológica em plantas superiores: *Alchornea glandulosa*, *Alchornea triplineria* (Euphorbiaceae), *Indigofera truxillensis* e *Indigofera suffruticosa* (Fabaceae)**. Tese de doutorado em Química. Curso de Pós-Graduação em Química. Araraquara: Universidade Estadual Paulista (UNESP).
- Chaves MD (2005) **Estudo da herdabilidade em genealogias de famílias com portadores de psoríase cutânea e língua geográfica**. Tese de doutorado. Curso de Pós-Graduação em Estomatopatologia, Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).
- Chen YZ (2009) Synergistic therapeutic actions of herbal ingredients and their mechanisms from molecular interaction and network perspectives. **Drug Discover Today** 14: 579-588.
- Cucé LC, Festa Neto C (2001) Dermatoses eritematodescamativas. In: **Manual de dermatologia**. São Paulo: Atheneu, pp 61-72.
- Fitzpatrick TB, Katz SI, Goldsmith LA, Austen KF, Wolff K, Eisen AZ, Freedberg IM (2005) Epiderme: Doenças de inflamação persistente, cinética celular e diferenciação. In: **Tratado de dermatologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 1: 495-521.
- Gawkrodger DJ (2002) Doenças-erupções. In: **Dermatologia: Um texto ilustrado em cores**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp 26-29.
- Lin YK, Wong WR, Chang YC, Chang CJ, Tsay PK, Chang SC, Pang JHS (2007a) The efficacy and safety of topically applied *Indigo naturalis* ointment in patients with plaque-type psoriasis. **Dermatology** 214: 155-161.

- Lin YK, Wong WR, Su Pang JH (2007b) Successful treatment of recalcitrant psoriasis with *Indigo naturalis* ointment. **Clinical and Experimental Dermatology** 34: 99-100.
- Lin YK, Leu YL, Yang SH, Chen HW, Wang CT, Pang JHS (2009a) Anti-psoriatic effects of *indigo naturalis* on the proliferation and differentiation of keratinocytes with indirubin as the active component. **Journal of Dermatological Science** 54: 168-174.
- Lin YK, Leu YL, Huang TH, Wu YH, Chung PJ, Pang JHS, Hwang TL (2009b) Anti-inflammatory effects of extract of *indigo naturalis* in human neutrophils. **Journal of Ethnopharmacology** 125: 51-58.
- Lopes GP, Corrêa JR, Matos RR (2007) **O estresse e a relação com diversos tipos de psoríase- Revisão da literatura**. Monografia de graduação. Curso de graduação de Bacharel e Licenciatura em Ciências Biológicas. São Paulo: Universidade Ibirapuera (UNIB).
- Mukai MM (2008) **Avaliação dos parâmetros de objetividade e subjetividade nos pacientes portadores de psoríase em placas durante o tratamento com acitretina**. Dissertação de mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Setor de Ciências da Saúde. Curitiba: Universidade Federal do Paraná (UFPR).
- Qian B, Panichayupakaranant P, Sirikatitham A, Zhang RP, Guo YD, Wu YQ (2005) Determinación cuantitativa de indigotina e indirubina em el *indigo naturalis* mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). **Ars Pharmaceutica** 46: 429-438.
- Rezende HA, Cocco MIM (2002) A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Revista da Escola de Enfermagem USP** 36: 282-288.
- Rodrigues, AP, Teixeira, RM (2009) Desvendando a psoríase. **Revista Brasileira de Análises Clínicas** 41: 303-309.
- Sampaio SAP, Rivitti EA (2008) . Erupções eritemato-escamosas. In: **Dermatologia**. São Paulo: Artes Médicas, pp 231-241.
- Sun Y, Dong Y, Jiang HJ, Cai TT, Chen L, Zhou X, Chen T, Xu Q (2009) Dissection of role of paeoniflorin in the traditional Chinese medicinal formula Si-Ni-San against contact dermatitis in mice. **Life Sciences** 84: 337-344
- Tse, WP, Che, CT, Liu, K, Lin, ZX (2006) Evaluation of the anti-proliferative properties of selected psoriasis-treating Chinese medicines on cultured HaCaT cells. **Journal of Ethnopharmacology** 108: 133-141.
- Werner B (2006) **Avaliação histológica e imuno-histoquímica comparativa de biópsias de pele de pacientes com psoríase antes e após o tratamento com acitretin**. Tese de doutorado. Curso de Pós-Graduação em Saúde da criança e do adolescente. Curitiba: Universidade Federal do Paraná (UFPR).
- Zhou X, Chen S, Liu B, Zhang R, Wang Y, Li P, Guo Y, Zhang H, Gao Z, Yan X (2010) Development of traditional Chinese medicine clinical data warehouse for medical knowledge discovery and decision support. **Artificial Intelligence in Medicine** 48: 139-152.