

## **Informe Técnico nº. 47, de 16 de novembro de 2011.**

**Assunto:** Esclarecimentos sobre comercialização de *Aloe vera* (babosa) e suas avaliações de segurança realizadas na área de alimentos da Anvisa.

### **I. Introdução**

Babosa é o nome comum para as espécies vegetais: *Aloe ferox* Mill. e seus híbridos como *Aloe africana* Mill. e *Aloe spicata* L. f.; *Aloe vera* (L.) Burm. F. (sinonímia: *Aloe barbadensis* Mill.). De acordo com Tanaka *et al.* (2006), da numerosa variedade de espécies conhecidas de Aloe, a *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) é a mais utilizada.

O consumo de produtos a base de plantas segue uma tendência crescente, possivelmente associado à percepção do consumidor de que os produtos menos industrializados (também classificados como naturais) são sinônimos de bem estar e qualidade de vida. Nem sempre essa percepção está correta e, às vezes, novas evidências científicas levam à revisão de práticas e hábitos. Por exemplo, Silvera *et al.* (2008) ressalta o aumento no número de reações adversas notificadas nos Estados Unidos, no Reino Unido e no Japão, sendo associadas ao uso de plantas medicinais. Entretanto, a ocorrência de reações adversas pode ser muito maior em função da baixa taxa de comunicação destas aos órgãos de saúde, conforme relatado em pesquisa feita pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (Walker, 2000).

No Brasil, produtos à base de *Aloe vera* de uso tópico estão autorizados como fitoterápico para cicatrização. No entanto, não há registro de medicamento a base de *Aloe vera* para uso oral (Carvalho, 2008).

Ademais, produtos a base de *Aloe vera* não possuem tradição de consumo no país como alimento e, portanto, devem ser avaliados quanto a sua segurança de uso na categoria de novos alimentos.

De acordo com a Resolução n.16/1999, novos alimentos são aqueles sem tradição de consumo no país, aqueles que contenham novos ingredientes, aqueles contendo substâncias já consumidas e que, entretanto venham a ser adicionadas ou utilizadas em níveis muito superiores aos atualmente observados nos alimentos que compõem uma dieta regular.

Apesar de a Anvisa não registrar ingredientes alimentares, a segurança dos “novos ingredientes” deve ser comprovada com base na Resolução n. 17/1999, por meio do encaminhamento de documentação técnico-científica à Anvisa (código do assunto da petição: 404).

Ressalta-se que de acordo com o artigo 56 do Decreto-Lei nº. 986/69 os produtos com finalidade terapêutica ou medicamentosa não são considerados alimentos.

### **II. Objetivo**

Informar sobre a ausência de comprovação da segurança de uso de produtos à base de *Aloe vera* como alimento e dar subsídios às ações de vigilância sanitária relacionadas a esses produtos.

### **III. Histórico do produto no país**

A Anvisa já analisou petição de registro de alimento a base de *Aloe vera*, mas a documentação científica apresentada foi insuficiente para demonstrar a segurança de uso. Além disso, os artigos científicos constantes da petição traziam efeitos medicamentosos para a *Aloe vera*. Assim, a petição foi indeferida e até o momento não há produtos a base de *Aloe vera* aprovados na área de alimentos.

Suco é uma categoria de alimento de competência do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Portanto, para regularização de suco contendo *Aloe vera*, as empresas devem inicialmente protocolizar na Anvisa a petição referente à solicitação de avaliação de segurança de uso de novo ingrediente. Após conclusão da análise, a Anvisa envia resposta da avaliação para a empresa, com cópia para a área competente do MAPA. Esclareço que o Informe Técnico n. 27, de 15 de junho de 2007 dá orientações sobre os documentos necessários para avaliação do risco e segurança das espécies vegetais para uso em bebidas não-alcoólicas.

Tanto Anvisa quanto MAPA têm orientado às empresas com interesse na importação ou produção de suco de *Aloe vera* que as mesmas devem solicitar a avaliação de segurança do produto ou ingrediente *Aloe vera* junto a Anvisa e, caso comprovada a segurança de uso, regularizar o produto junto ao MAPA na categoria de sucos.

Algumas empresas de bebidas que estão regulares perante o MAPA tem utilizado o número de registro do estabelecimento nos rótulos de suco de *Aloe vera* e os consumidores estão sendo induzidos a adquirir o suco de *Aloe vera* como um produto regularizado, por constar o número de registro do estabelecimento no MAPA. A informação do número de registro do estabelecimento constante da rotulagem não se constitui em infração sanitária, visto que de acordo com a legislação desse Ministério as empresas devem colocar essa informação no rótulo. No entanto, a comercialização do produto suco de *Aloe vera* está irregular, pois o ingrediente utilizado necessita de avaliação da segurança de uso pela Anvisa prévia a comercialização.

Com a finalidade de impedir a entrada de produtos que não possuem histórico de consumo como alimento no país, em meados de 2007 o MAPA retirou a anuência para os sucos de noni e *Aloe vera*.

Corroborando com as ações do MAPA, a Anvisa emitiu comunicado aos órgãos de vigilância sanitária pertinentes solicitando a coibição da comercialização de produto importado à base de *Aloe vera*, bem como foi solicitado à Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (Anvisa) a adoção das medidas cabíveis, para coibir o ingresso desses produtos no país e para verificar o cumprimento da legislação sanitária vigente. Essas ações resultaram em abertura de processos sanitários para apurar as irregularidades encontradas.

#### **IV. Segurança de uso**

A avaliação da segurança de uso prévia a comercialização de novos alimentos e novos ingredientes é um procedimento legal estabelecido pela ANVISA na Resolução n. 17/1999. Os produtos classificados como novos alimentos e ou novos ingredientes, de acordo com a Resolução n. 16/1999, devem seguir esse procedimento.

A necessidade de uma avaliação de segurança fundamentada cientificamente é reforçada pela ampla literatura científica disponível que relata diversos efeitos adversos induzidos

pelo consumo de produtos ditos “naturais” que não foram submetidos a uma avaliação de segurança criteriosa.

Atualmente não há produtos a base de *Aloe vera* aprovados na área de alimentos pela Anvisa, visto que as evidências científicas encaminhadas foram insuficientes para comprovar a segurança de uso. Ademais, observa-se ausência de estudos toxicológicos adequados, bem como falta de padronização ou especificação adequada do ingrediente. Apesar de haver histórico de consumo como fitoterápico, esse está limitado ao uso tópico.

A *Aloe vera* contém derivados antracênicos (Falkenberg, 2007), enzimas superóxido dismutase, alcalóides e antraquinonas (Kwack *et al.*, 2009). No gel de *Aloe vera*, os carboidratos (polissacarídeos) são os principais componentes e compreendem aproximadamente 20% dos sólidos totais nas folhas da *Aloe vera*. Além disso, existem vinte proteínas de distintas classes, associadas com o polissacarídeo (Sturbelle *et al.*, 2010). Entre os principais componentes químicos das folhas de *Aloe vera* se encontram derivados da 1,8 dihidroxiantraquinona. Estes são encontrados em sua forma livre (aloe-emodina, ácido crisofâmico) e como C-glucosídeos e ramnosídeos, entre os quais se destacam a barbalóina e isobarbalóina e os aloinosídeos A e B, que originam aloe-emodina-antrona como aglicona ao hidrolizar-se.

No entanto, não há um padrão na composição dos produtos a base de *Aloe vera*, pois há grande diversidade na forma de obtenção desses produtos.

A toxicologia da *Aloe vera* ainda não foi sistematicamente estudada. Os estudos toxigenéticos são importantes na investigação de provável indução de danos genéticos. Sabe-se que tanto o antraceno como a antraquinona, compostos presentes na *Aloe vera*, são mutagênicos (agente físico, químico ou biológico que, em exposição às células, pode causar mutação) de acordo com o teste de Ames (Sturbele *et al.*, 2010). Além disso, Silveira *et al.* (2008) comentam que a *Aloe vera* apresenta produtos de biotransformação potencialmente tóxicos, assim não possuem efeitos somente imediatos e facilmente correlacionados com sua ingestão, mas também efeitos que se instalam em longo prazo e de forma assintomática, podendo levar a um quadro clínico severo, algumas vezes fatal.

Sturbele *et al.* (2010) avaliaram o efeito mutagênico da solução de *Aloe vera* em dois sistemas de testes, um em planta e o outro em humano, considerando que uma substância pode produzir resultados diferentes em diferentes sistemas-teste. As soluções foram preparadas da mesma forma e de acordo com a dosagem usada pela população (40ml/L) e, ainda, numa concentração dez vezes maior, para avaliar se essa alta dosagem pode ter efeito tóxico ou mutagênico. Observou-se que na dose usual, a solução de *Aloe vera* não foi mutagênica para o sistema vegetal e nem para o sistema humano de teste. Já na dose dez vezes mais concentrada provocou um efeito citotóxico e mutagênico em *Allium cepa* e, portanto, essa concentração não foi utilizada em células humanas.

De acordo com Falkenberg (2007), os efeitos adversos e tóxicos de produtos contendo derivados antracênicos podem envolver alterações morfológicas no reto e cólon, tais como fissuras anais, prolapsos hemorroidais e outras alterações que não regredem espontaneamente, exigindo intervenção cirúrgica. Também podem ocorrer processos inflamatórios e degenerativos, com risco de redução severa do peristaltismo, o que pode

conduzir a atonia (perda do tônus muscular intestinal). A redução do tônus intestinal leva frequentemente ao uso crônico e abusivo de laxantes, instituindo-se, assim, um círculo vicioso. Essas lesões na mucosa do cólon têm sido associadas à elevação do risco de carcinoma colorretal. Embora o uso de laxantes antraquinônicos por curtos períodos seja em geral considerado seguro, o seu uso em longo prazo é contra-indicado.

Os efeitos adversos observados com o uso de produtos contendo antraquinona não se limitam ao trato gastrointestinal. Yang *et al.* (2010), Curciarello *et al.* (2008) e Bottenberg *et al.* (2007) relatam casos de toxicidade hepática induzida pelo consumo de *Aloe vera*. Ademais, Pigatto e Guzzi (2005) relataram caso de hipotireoidismo associado ao consumo de suco de *Aloe vera*. Além disso, Silveira *et al.* (2008) recomendam que produtos a base de *Aloe vera* não sejam usados por via oral em doses muito altas, pois pode elevar o consumo de antraquinonas que possuem ação nefrotóxica, podendo causar crise severa de nefrite aguda, conforme relatado por Luycks *et al.* (2002).

Bottenberg *et al.* (2007) relata o caso de hepatite possivelmente induzida pela ingestão de cápsulas *Aloe vera* conforme avaliação pela escala de probabilidade de Naranjo. Quando utilizado o método *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) para determinar a hepatotoxicidade da droga, o uso de *Aloe vera* foi considerado como causa provável para os sintomas do paciente. A paciente relatou que fazia uso de cápsula, constituída de 500mg de folhas de *Aloe vera* em pó, há cinco anos a cada dois ou três dias para constipação. A função hepática melhorou com a descontinuação do uso do produto.

Curciarello *et al.* (2008) relataram caso de hepatite aguda grave sendo o consumo de *Aloe vera* considerado como causa provável pela escala de CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*), método para avaliação da casualidade de reações adversas a drogas, e como causa possível pela escala de Maria e Victorino (1997). Neste caso, o paciente fazia uso de preparação caseira de chá das folhas de *Aloe vera* há três anos de forma esporádica para melhorar a digestão e nas últimas quatro semanas que antecedeu sua admissão no hospital vinha fazendo o uso diário e várias vezes ao dia. Observou-se que com a internação e a subsequente interrupção do uso de *Aloe vera* houve melhora do quadro clínico.

E, ainda, Yang *et al.* (2010) descreveram três casos de hepatotoxicidade relacionadas ao consumo de produtos de *Aloe vera*. Utilizou-se o método RUCAM para determinar a hepatotoxicidade da droga e em um dos casos a relação de causalidade entre o consumo do tablete de aloe e a hepatite tóxica foi considerada como “definitiva”. Nesse caso, uma mulher de 62 anos com histórico de fadiga, sem consumo de álcool ou drogas, vinha consumindo aloe em pó (420mg de um extrato de *Aloe vera*) por cerca de três meses antes da admissão. O exame clínico revelou icterícia. Exames laboratoriais mostraram anormalidades nas transaminases, fosfatase alcaliana e bilirrubina total. A biópsia do fígado revelou severas infiltrações lobulares e portal de neutrófilos e monócitos, muitos corpos acidófilos e alteração da célula globular no lóbulo hepático, além de estase biliar e células de Kupffer coradas de bile. O uso do extrato de aloe foi descontinuado e as transaminases retornaram a valores normais gradativamente. A paciente foi orientada quanto ao efeito hepatotóxico do produto, mas retornou a fazer uso do produto e um mês depois foi readmitida com quadro de hepatite.

Nos outros dois casos relatados por Yang *et al.* (2010), a relação de causalidade entre o consumo de tablets de aloe e o dano hepático foi considerada “provável” pelo método

RUCAM. Uma mulher de 57 anos com histórico de dois meses de dispepsia (dificuldade de digestão), sem consumo de álcool e com uso de medicamentos para artralgia (doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo) intermitente por muitos anos, tinha consumido tablete de aloe (250mg de um extrato de *Aloe arborens* e 28,5mg de um extrato de *Aloe vera*) por cerca de seis meses antes da admissão. O exame clínico estava normal, mas com anormalidade laboratorial para transaminases e fosfatase alcalina. Ultrassonografia abdominal mostrou redução da ecogenicidade do fígado, sem dilatação dos ductos biliares intra ou extra-hepáticos. A biópsia do fígado revelou moderadas infiltrações portal de eosinófilos, neutrófilos e monócitos. Houve infiltração de células inflamatórias e corpos acidófilos no lóbulo hepático. O uso de tablete de aloe foi descontinuado e tanto as transaminases quanto a bilirrubina total foram gradativamente retornando a níveis normais durante algumas semanas.

No outro caso apresentado por Yang *et al* (2010), cuja a relação de causalidade entre o consumo de *Aloe vera* e o dano hepático foi considerada “provável”, uma mulher de 55 anos com histórico de desconforto epigástrico de 3 meses, sem consumo de álcool ou drogas, estava consumindo extratos de *Aloe vera* por cerca de cinco meses antes da admissão. O exame físico estava normal, exceto pela sensibilidade na região epigástrica. Apresentou anormalidade laboratorial para transaminases e fosfatase alcalina. Ultrassonografia abdominal mostrou aumento da ecogenicidade do fígado, sem dilatação dos ductos biliares intra ou extra-hepáticos. O uso de extrato de aloe foi descontinuado e em cinco dias a função do fígado estava normal.

Ademais, um caso de hipotireoidismo associado ao consumo de suco de *Aloe vera* foi relatado por Pigatto e Guzzi (2005). Nesse caso, uma mulher trocou tratamento tradicional com corticosteróides por terapia alternativa com *Aloe vera*, fazendo uso tanto tópico quanto oral (10 ml de suco de Aloe vera por dia durante 11 meses). A paciente apresentou desconforto e cansaço injustificável. Exames laboratoriais mostraram diminuição dos hormônios tireoidianos com relação a exames anteriores e inferiores também às faixas saudáveis. A paciente suspendeu o uso de *Aloe vera* e, então, observou-se melhora no quadro clínico e retorno das concentrações séricas de hormônio tireoidiano a níveis normais após seis meses de acompanhamento.

Além disso, Luyckx *et al.* (2002) relataram um caso de insuficiência renal aguda provavelmente associada ao consumo de preparação a base de *Aloe capensis*, caracterizada analiticamente pela presença de *aloesin* e *aloeresin A*. Um homem utilizou tal produto como laxante pelo menos três vezes no mês que antecedeu sua admissão no hospital com histórico de dor abdominal, vômito, diarreia e sem urinar nos últimos quatro dias. O paciente foi diagnosticado com insuficiência renal aguda e disfunção hepática leve.

## **V. Considerações Finais**

As evidências científicas avaliadas até o momento não comprovam a segurança de uso dos produtos contendo *Aloe vera* como alimento. Em virtude dos diversos relatos de casos adversos, a utilização de *Aloe vera* como alimento ou ingrediente alimentar necessita de criteriosa avaliação de sua segurança previamente a comercialização.

Portanto, com o intuito de proteger e promover a saúde da população, os produtos contendo *Aloe vera* não devem ser comercializados no Brasil como alimento até que os requisitos legais que exigem a comprovação de sua segurança de uso sejam atendidos.

A avaliação de segurança de uso de *Aloe vera* deve ser conduzida com base nas Resoluções n. 16/1999 e 17/1999. Além disso, deve-se observar o Informe Técnico nº 27, de 15 de junho de 2007, que dá orientações sobre os documentos necessários para avaliação do risco e segurança das espécies vegetais para uso em bebidas não-alcoólicas.

## VI. Referências

ANVISA. Informe Técnico n. 27, de 15 de junho de 2007. Orientações sobre os documentos necessários para avaliação do risco e segurança das espécies vegetais para uso em bebidas não-alcoólicas. Disponível em: [www.anvisa.gov.br/alimentos/informes\\_tecnicos](http://www.anvisa.gov.br/alimentos/informes_tecnicos). Acesso em: 09 de nov. de 2011.

BRASIL. Decreto-Lei nº. 986, de 21 de outubro de 1969. Institui normas básicas sobre alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 21 out. 1969, Seção 1.

BRASIL. Resolução n. 16, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para registro de Alimentos e ou Novos Ingredientes, constante do anexo desta Portaria. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 dez. 1999, Seção 1.

BRASIL. Resolução n. 17, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as Diretrizes Básicas para a Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 03 dez. 1999, Seção 1.

Bottenberg MM, Wall GC, Harvey RL, Habib S. Oral Aloe vera-induced hepatitis. *Ann Pharmacother* 41(10):1740-3, 2007.

Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 18(2):314-319, 2008.

Curciarello J, Ortúzar S, Borzi S, Bosia D. Hepatitis aguda grave associada al consumo de te de *Aloe vera*. *Gastroenterol Hepatol* 31(7):436-8, 2008.

Falkenberg LB. Grupos de metabólitos vegetais: Quinona. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR (Org). *Farmacognosia da planta ao medicamento*. Porto Alegre: Editora da UFSC, 2007. p.675.

Kwack SJ, Kim KB, Lee BM. Estimation of Tolerable Upper Intake Level (UL) of Active Aloe. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 72: 1455–1462, 2009.

Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 26:664-9, 1997.

Pigatto PD, Guzzi G. Aloe linked to thyroid dysfunction. *Archives of Medical Research* 36(5):608, 2005.

Silveira PF, Bandeira MAM, Arais, PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 18(4):618-626, 2008.

Tanaka M, Misawa E, Ito Y, Habara N, Nomaguchi K, Yamada M, Toida T, Hayasawa H, Takase M, Inagaki M, Higuchi R. Identification of Five Phytosterols from *Aloe vera* Gel as Anti-diabetic Compounds. *Biol. Pharm. Bull.* 29(7) 1418-1422, 2006.

Yang HN, Kim DJ, Kim YM, Kim BH, Sohn KM, Choi MJ, Choi YH. Aloe-induced toxic hepatitis. *J Korean Med Sci.* 25(3):492-5, 2010.

Walker AM. The relation between voluntary notification and material risk in dietary supplement safety. *Food and Drug Administration docket* 00N-1200, 2000. Disponível em: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/00n1200>. Acesso em: 09 de nov. de 2011.