

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Plantago ovata* FORSSK.  
(PSYLLIUM)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa  
Fonte do Recurso: 20K5 (DAF/SCTIE/MS)/2012

Brasília  
2014

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Produtos com registro válido na ANVISA.....	35
Tabela 2 – Patentes solicitadas para a espécie vegetal <i>Plantago ovata</i> .....	36

**LISTA DE ABREVIACOES**

ACAT	Acil-coenzima A : colesterol aciltransferase
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
CBM	Concentração bactericida mínima
CETP	Proteína de transferência de colesterol esterificado
CG-EM	Cromatografia a gás acoplado  espectrmetro de massas
CIM	Concentração inibitória mínima
DPPH	2,2-difenil -1-picrilhidrazil
Fasn	cido graxo sintase
GJIC	<i>Gap junctional intercellular communication</i>
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A
IL	Interleucina
LCAT	Lecitina-colesterol aciltransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
PCR	Reação em cadeia de polimerase
TNBS	cido 2,4,6-trinitrobenzesulfnico
TNF-a	Fator de necrose tumoral alfa
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

## SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO .....	1
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA .....	1
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA .....	1
1.3 FAMÍLIA .....	1
1.4 FOTO DA PLANTA .....	1
1.5 NOMENCLATURA POPULAR .....	1
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA .....	1
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS .....	1
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS .....	2
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL .....	2
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA .....	2
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA .....	3
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES .....	4
3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE .....	5
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL .....	5
3.1.1 Caracteres organolépticos .....	5
3.1.2 Requisitos de pureza .....	5
3.1.3 Granulometria .....	6
3.1.4 Prospecção fitoquímica .....	6
3.1.5 Testes físico-químicos .....	7
3.1.6 Testes de identificação .....	7
3.1.7 Testes de quantificação .....	8
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade .....	8
3.2 DERIVADO VEGETAL .....	8
3.2.1 Descrição .....	8
3.2.2 Método de obtenção .....	9
3.2.3 Caracteres organolépticos .....	10
3.2.4 Requisitos de pureza .....	10

3.2.5 Testes físico-químicos.....	10
3.2.6 Prospecção fitoquímica .....	10
3.2.7 Testes de identificação .....	11
3.2.8 Testes de quantificação .....	11
3.3 PRODUTO FINAL.....	12
3.3.1 Forma farmacêutica.....	12
3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica .....	12
3.3.3 Requisitos de pureza.....	12
3.3.4 Resíduos químicos.....	13
3.3.5 Prospecção fitoquímica .....	13
3.3.6 Testes de identificação .....	13
3.3.7 Testes de quantificação .....	13
4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA.....	14
4.1 USOS POPULARES / TRADICIONAIS .....	14
4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS .....	14
4.3 ENSAIOS NÃO-CLÍNICOS .....	14
4.3.1 Ensaio toxicológicos.....	14
4.3.2 Ensaio farmacológicos.....	15
4.4 ESTUDOS CLÍNICOS .....	24
4.4.1 Fase I.....	24
4.4.2 Fase II.....	25
4.4.3 Fase III.....	30
4.4.4 Fase IV .....	30
4.4.5 Estudos observacionais .....	30
4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO.....	30
4.5.1 Vias de Administração .....	30
4.5.2 Dose Diária.....	30
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo) .....	31
4.5.4 Período de Utilização .....	31
4.5.5 Contra Indicações.....	31
4.5.6 Grupos de Risco .....	31
4.5.7 Precauções de Uso.....	31
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados.....	31

4.5.9 Interações Medicamentosas.....	31
4.5.10 Informações de Superdosagem.....	32
5 INFORMAÇÕES GERAIS .....	33
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA .....	33
5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS.....	33
5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO .....	33
5.4 ROTULAGEM .....	33
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS .....	33
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL .....	34
5.7 DIVERSOS .....	36

## 1 IDENTIFICAÇÃO

### 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

*Plantago ovata* Forssk. (1, 2).

### 1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

*Plantago ispaghula* Roxb. ex Fleming. (1, 3, 4)

### 1.3 FAMÍLIA

Plantaginaceae Juss. (1, 2).

### 1.4 FOTO DA PLANTA

### 1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Diversos nomes são encontrados na literatura, tanto para a planta quanto para partes específicas da mesma. Os principais descritos foram psyllium (5, 6), psillium, psílio (5), ispaghule, ispaghula (6), isabgol (7, 8), plantin (9), yusubgul (10).

### 1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A espécie é originária do oeste da Ásia (11). Distribui-se principalmente na Índia, Irã, norte da África, Paquistão, Bangladesh (10, 12-16), além de naturalizada em outros países do Hemisfério Norte (1).

### 1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

*Plantago afra* L. (sin. *Plantago psyllium* L. e *Plantago cynops* L.) e *Plantago indica* L. (sin. *Plantago arenaria* Waldst. & Kit.) (1, 17).

## 2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

### 2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

De acordo com a literatura pesquisada, tanto a semente quanto a testa das sementes de *Plantago ovata* Forrsk. são farmacógenos. Em compêndios oficiais, monografias de ambas as partes são apresentadas. A USP (2012) (18) apresenta monografia para “*Plantago Seed*” (tradução literal: sementes de *Plantago*), definida como sementes limpas e secas de *Plantago ovata* Forrsk., *Plantago psyllium* L. ou *Plantago indica* L. (*Plantago arenaria* Waldst. & Kit.). Já o nome “*Psyllium Husk*” (tradução literal: casca de psílio) é definido como testa (em algumas referências sob os termos casca, epiderme ou tegumento, ver observação abaixo) seca e limpa das sementes de *Plantago ovata* ou *Plantago arenaria* (*Plantago psyllium*). Já na Farmacopeia Britânica (2009) (19), a *Ispaghula Husk* (tradução literal: casca de ispaghula) é definida como a epiderme e camadas adjacentes removidas da semente de *Plantago ovata*, enquanto que *Ispaghula Seed* (tradução literal: semente de ispaghula) é definida como sendo as sementes secas de *Plantago ovata*. A Farmacopeia Brasileira adotará, neste momento, apenas a testa das sementes de *Plantago ovata* em sua monografia ainda inédita (20). Nas referências encontradas, grande parte dos estudos reporta o uso da testa das sementes. Todavia, a semente *per se* também foi muitas vezes alvo de estudos.

Observação: os termos encontrados para referir à testa da semente, ou seja, casca, epiderme e tegumento, não devem ser utilizados para evitar confusões. Casca é um termo botânico utilizado tecnicamente para referir as camadas externas ao cilindro central em caules e raízes, epiderme é a camada protetora que existe em quase todos os órgãos vegetais e tegumento é um termo que se refere ao envoltório da fase inicial da semente, enquanto esta se encontra dentro do ovário, a qual ainda não se transformou em fruto. Durante a maturação do fruto e sementes, o tegumento da semente se desenvolve e passa a ser denominado testa.

### 2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

As sementes são elípticas a ovais, naviculares, medindo 1,5 a 3,5 mm de comprimento, 1 a 2 mm de largura no diâmetro maior e 1 mm de espessura. Sua coloração é bege-rosada a marrom clara, raro marrom mais escuro, e sua superfície é reticulada e opaca, sendo que a superfície convexa apresenta uma mancha longitudinal, alongada e marrom brilhante, que ocupa cerca de um quarto do comprimento da semente, correspondente à posição do embrião



que se encontra abaixo da testa; a superfície côncava apresenta uma cavidade profunda, na qual ocorre um hilo arredondado, de coloração amarelada, visível com lente de aumento.

A testa consiste de fragmentos ou flocos de coloração bege-rosada, com aproximadamente 2 mm de comprimento e 1 mm de largura, alguns deles com um ponto marrom claro que corresponde à localização do embrião antes de sua remoção da semente (18, 19).

### 2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

As sementes de *Plantago* (*Plantago ovata*, *Plantago psyllium* ou *Plantago indica*) são reniformes quando observadas em seções transversais medianas.

A testa da semente em seção transversal apresenta, externamente, uma fina cutícula e uma epiderme colunar incolor, composta por células alongadas e de paredes delgadas, com 2-10 µm de altura, mucilaginosas, que, quando em contato com água, chegam a 60 µm de altura, 30-52 µm de largura e 27-32 µm de espessura. Estas células intumescem rapidamente em suportes aquosos e se apresentam com formato poligonal a ligeiramente arredondado em vista frontal e alongadas e retangulares em seção transversal. Ao intumescerem pode ocorrer um rompimento radial e sobre as paredes exteriores se depositam camadas de mucilagem. Este intumescimento ocorre principalmente na direção radial. A mucilagem das células epidérmicas se colore de vermelho com vermelho de rutênio e acetato de chumbo. Ocorrem nestas células, misturados à mucilagem, grãos de amido ocasionais, pequenos, com 3 a 25 µm de diâmetro, simples ou compostos de 2 a 4 componentes, raro mais, os quais são melhor visualizados sob um microscópio utilizando uma solução 50 % (V/V) de glicerol 50 R. Após a camada epidérmica colunar descrita, ocorre um parênquima de 1-5 finas camadas de células pequenas, de paredes celulósicas colapsadas, sem grãos de amido. A epiderme interna é formada por uma camada de células poligonais, de coloração amarelado-amarronzada.

O endosperma e o embrião ocupam a parte interna da semente. O endosperma é recoberto por uma epiderme cujas células se organizam em paliçada, de paredes espessadas, sendo as células internas irregulares e de paredes mais delgadas, quando observadas em seção transversal. O embrião é retilíneo e apresenta dois cotilédones plano-convexos, que se estendem longitudinalmente, formados por células pequenas, prismáticas, de paredes delgadas. As células do endosperma e do embrião contêm gotas de óleo e grãos de aleurona, o que confere ao conjunto uma coloração amarelada. Os grãos de aleurona são arredondados, ovais, piriformes, ou de formato irregular, com 2 a 8 µm de diâmetro.

O pó da semente, analisado ao microscópio, utilizando reagente láctico R, tem como características principais: (i) fragmentos do episperma (correspondente à epiderme) com células poligonais cheias de mucilagem; (ii) fragmentos das camadas interiores da testa com células acastanhadas de paredes finas frequentemente associadas com as camadas mais externas do endosperma; (iii) fragmentos de endosperma com células de paredes espessadas por celulose, que contêm os grãos de aleurona e gotículas de óleo; (iv) alguns fragmentos de embrião com células de paredes finas; (v) coloração marrom clara a amarelo-pálido (18, 19).

Já quando a testa é reduzida a pó, as características principais na presença de reagente láctico R ou uma solução 50% (V/V) de glicerol R são: (i) grãos de amido ocasionais simples ou de 2 a 4 componentes, esféricos, com 2 a 10 µm de diâmetro encontrados incorporados á mucilagem; (ii) fragmentos de epiderme colunar com células inteiras ou rompidas e preenchidas por mucilagem, com ou sem grãos de amido; (iii) fragmentos das camadas interiores da testa com células de paredes finas acastanhadas, frequentemente associadas com as camadas externas do endosperma; (iv) células epidérmicas poligonais a ligeiramente arredondadas, em vista frontal; (v) mucilagem de coloração vermelha quando em contato com vermelho de rutênio e acetato de chumbo; (vi) poucas células alongadas e retangulares da epiderme interna; (vii) células epidérmicas radialmente intumescidas em vista frontal (18, 19).

#### 2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

*Plantago psyllium* e *Plantago indica* (*Plantago arenaria*) (17). Algumas vezes sementes de outras espécies de *Plantago* podem ser detectadas, como *P. major* L. e *P. media* L. (21).

### 3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE

#### 3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

##### 3.1.1 Caracteres organolépticos

As sementes são praticamente inodoras. Já o pó da testa apresenta um odor fraco característico (18).

##### 3.1.2 Requisitos de pureza

###### 3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

No máximo 0,50% de materiais orgânicos estranhos para as sementes. Já a testa das sementes apresenta um método específico para a determinação de materiais estranhos leves. Conforme a USP (2012) (18), deve-se transferir 99 a 101 g de testa para um béquer de 1000 mL. Adicionar 800 mL de tricloroetileno a temperatura de 24-26 °C e manter nesta temperatura durante o teste. Agitar durante 5 segundos e aguardar decantação enquanto a superfície é protegida de correntes de ar da capela. Remover o material flutuante com uma colher feita com malha de 50 mesh e transferir para um pedaço de papel em uma placa. Misturar novamente, aguardar a decantação, remover novamente o material flutuante e juntar ao anterior. Repetir o procedimento até não detectar mais material na superfície. Secar o material com o papel na capela e levar à estufa a 40 °C, durante 3 h. Aguardar atingir a temperatura ambiente. Pesar o papel de filtro com o resíduo. Escovar o material do papel, pesar o papel e calcular a porcentagem de matéria estranha leve que não deve ultrapassar 5%.

Para a determinação de infestação por insetos, a USP (2012) (18) determina que se deve transferir 25 g da amostra para um béquer, adicionar hexano e permitir repouso durante 10 min. O material deve ser filtrado e o retido descartado. O resíduo deve ser retomado com álcool e levado à fervura. Este deve ser novamente filtrado e o resíduo deve ser transferido para um *trap*, completando a transferência com o auxílio de água quente. Com o acréscimo de ácido clorídrico, a mistura deve ser fervida e posteriormente arrefecida à temperatura ambiente. Após, adicionar hexano e água, deixando um período em repouso. O material deverá ser novamente filtrado e o papel com o retido deverá ser examinado em microscópio com aumento de 30×. Se aceita até 400 fragmentos de insetos no pó da testa ou 100 fragmentos na testa íntegra.

### 3.1.2.2 Microbiológico

Para a testa, a USP (2012) (18) estabelece que o limite de contagem combinada total de mofo e leveduras não deve ultrapassar 1000 UFC/g e ausência de espécies do gênero *Salmonella* sp. e *Escherichia coli*.

### 3.1.2.3 Teor de umidade

Máximo de 10,0%, determinado em 1,000 g da semente pulverizada, com secagem em estufa a 105°C por 2 h (19). Para a testa, a USP (2012) (18) estipula um limite de 12,0% de água, assim como a Farmacopeia Britânica (2009) (19).

### 3.1.2.4 Metal pesado

A USP (2012) (18) estipula um limite de 2 ppm utilizando 10 g de amostra de testa. De acordo com Shamsa e colaboradores (2009) (22), uma amostra Iraniana comercial analisada apresentou teor de metais pesados abaixo de 10 ppm (parte da planta não especificada).

### 3.1.2.5 Resíduos químicos

Informação não descrita nas referências consultadas.

### 3.1.2.6 Cinzas

Os teores de cinzas totais e insolúveis para as sementes e testa não devem ultrapassar 4,0% e 1,0% (18, 19), respectivamente. De acordo com Van Craeyveld e colaboradores (2008, 2009) (15, 23), os teores de cinzas totais de amostras comerciais da testa das sementes não ultrapassaram 3,60%. Destaca-se que para ambos os estudos, o fornecedor da amostra foi o mesmo.

## 3.1.3 Granulometria

Nas farmacopeias consultadas não há limites de granulometria. Conforme Van Craeyveld e colaboradores (2008) (23), foi observada uma granulometria de 160,9 µm para amostras da testa das sementes.

## 3.1.4 Prospecção fitoquímica

Conforme Van Craeyveld e colaboradores (2008, 2009) (15, 23), uma relação de arabinose/xilose de 0,43 e 0,41 foi encontrada, respectivamente, para amostras da testa das

sementes de *P. ovata*. O teor de arabinoxilanos foi de 57,2% no primeiro estudo e 62,5% no segundo. Destaca-se que para ambos os estudos o fornecedor da amostra foi o mesmo.

Romero e colaboradores (2002) (24) observou os seguintes constituintes químicos para as sementes de *P. ovata*: teor de proteínas: 15%; lipídeos: 5%; minerais: 3%; fibras 55%; açúcares: 20%. Quanto aos lipídeos, estes se constituíram de ácido linoleico 39%; oleico 35%; palmítico 12%; esteárico 3%; linolênico 0,8%; araquidônico 0,5%. Já Romero-Baranzini e colaboradores (2006) (25) descreveu a seguinte constituição: 17,4% de proteína, 6,7% de lipídeos, 24,6% de fibras. Com relação às proteínas, 35,8% correspondem à albumina, 23,9% à globulina e 11,7% à prolamina. O óleo apresentou em sua constituição 40,6% de ácido linoleico, 39,1% de ácido oleico e 6,9% de ácido linolênico. O teor aproximado de lisina foi de 6,82 g/ 100 g de proteínas totais.

### 3.1.5 Testes físico-químicos

Informação não descrita nas referências consultadas.

### 3.1.6 Testes de identificação

Conforme Farmacopeia Britânica (2009) (19), deve-se proceder uma Cromatografia em Camada Delgada com as seguintes especificações:

*Solução teste*: Tomar 50 mg da droga vegetal (sementes) ou 10 mg (testa das sementes) pulverizada em um tubo de centrífuga e adicionar 2 mL de uma solução de ácido trifluoracético 230 g/l e agitar vigorosamente. Tapar o tubo e aquecer a mistura a 120 °C por 1h. Centrifugar o hidrolisado, transferir o sobrenadante para um balão de 50 mL, adicionar 10 mL de água e evaporar a solução sob pressão reduzida até a secura. Retomar o resíduo em 10 mL de água e evaporar novamente até a secura sob pressão reduzida. Retomar o resíduo em 2 mL de metanol.

*Solução referência (a)*: Dissolver 10 mg de arabinose em uma pequena quantidade de água e diluir para 10 mL com metanol.

*Solução referência (b)*: Dissolver 10 mg de xilose em uma pequena quantidade de água e diluir para 10 mL com metanol.

*Solução referência (c)*: Dissolver 10 mg de galactose em uma pequena quantidade de água e diluir para 10 mL com metanol.

Deve-se aplicar 10 µL de cada solução como banda em uma Placa de Cromatografia com sílica gel utilizando como fase móvel água/acetoneitrila (15:85, V/V). Eluir por mais de 15 cm de altura e revelar com ácido amino hipúrico seguido de aquecimento a 120 °C por 5

min. A ordem de eluição (da base para o topo) deve ser: galactose (zona amarelada), arabinose (zona laranja rosada) e xilose (zona laranja rosada).

### **3.1.7 Testes de quantificação**

#### *3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não*

Outro parâmetro importante para o controle de qualidade das sementes e da testa de *P. ovata* é o índice de intumescimento. Para as sementes, a USP (2012) (18) preconiza que 1 g da amostra deve ser adicionada a uma proveta de 25 mL. Em seguida, água deve ser adicionada até a marca de 20 mL. A proveta deve ser agitada em intervalos durante 24 h. Após 12 h sem agitação, observar o volume ocupado pelas sementes intumescidas. Não deve ultrapassar 10 mL. Já para a testa, 3,5 g da droga vegetal devem ser transferidos para proveta graduada de 500 ml e, em seguida, deve-se adicionar 250 mL de fluido intestinal simulado, agitar e completar com o mesmo fluido até 500 mL. Agitar a proveta em intervalos de 30 minutos, durante 1 minuto, num período de 8 h. Deixar o material sedimentar por 16 h e anotar o volume ocupado pelo gel formado. Os volumes não devem ser inferiores a 40 mL/g, neste caso 140 mL (para testa da semente moída) e de 35 mL/g (para material íntegro, não moído).

### **3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade**

Informações não descritas nas referências consultadas.

## **3.2 DERIVADO VEGETAL**

### **3.2.1 Descrição**

Não há monografias em Farmacopeias oficiais para os derivados de *P. ovata*. Nos artigos consultados, diferentes extratos foram obtidos: aquosos (14, 15, 23, 26-32), alcoólicos (33-36), hidroalcoólicos (4, 12, 34, 36) e orgânicos (37, 38). Em alguns casos, a droga vegetal foi previamente tratada com ácido ou base visando uma extração direcionada de determinadas frações enriquecidas em metabólitos alvos do estudo. Tanto as sementes quanto a testa das sementes foram utilizados para as diferentes extrações.

### 3.2.2 Método de obtenção

Diversos métodos de extração foram utilizados: maceração estática (4, 12, 14, 27-30, 32-36), maceração dinâmica (15, 23, 26, 31, 39) e Soxhlet (37, 38). Em diversos casos, visando a obtenção de frações enriquecidas em determinados constituintes, métodos mais complexos foram utilizados. Em Asvarujanon e colaboradores (2004) (33), a testa foi hidrolisada com HCl 0,05 M à temperatura ambiente ou com 0,5 M à 60°C (ambos por 30 min). Em seguida, foi extraída com etanol, numa concentração final de 80%. As fibras precipitadas foram lavadas com etanol 99% até atingir pH 6 e, finalmente, foram secas à temperatura ambiente. Para a obtenção de uma fração gel da testa, o material moído foi submetido à agitação com solução de hidróxido de potássio 0,2N com hidreto de boro (1:1; v/m) em atmosfera de nitrogênio. A mistura foi centrifugada e o sobrenadante retirado. O material insolúvel restante foi novamente extraído com o solvente extrator e centrifugado. O sobrenadante obtido foi somado ao anterior e o pH foi ajustado a 4,5 com ácido acético, sob agitação. O material foi centrifugado e a massa decantada constituiu a fração gel. Esta foi lavada com água e posteriormente tratada com etanol 95%, lavada com éter dietílico e seca. O procedimento geral foi realizado três vezes (39).

Para verificar o efeito de diferentes frações da testa sobre fermentação *in vitro*, Pollet e colaboradores (2012) (31) utilizaram quatro metodologias diferenciadas para a obtenção dos derivados: (i) PSH-300-0,29, na qual o material moído foi extraído com água (60 min, 18° C) sob agitação. Após centrifugação, o resíduo foi extraído novamente e centrifugado. Os sobrenadantes foram combinados e as proteínas foram removidas em sílica. O extrato foi dialisado e liofilizado; (ii) PSH-200-0,27, na qual o material foi suspenso em água e o pH foi ajustado a 2,8. A suspensão foi incubada por 16 h a 80 °C sob agitação. Após resfriar, o material foi neutralizado e a suspensão centrifugada. Adicionou-se etanol até uma concentração final de 85% e, em seguida, a suspensão foi novamente agitada por 30min, e mantida durante a noite sob temperatura de 6°C. O material foi centrifugado, o precipitado solubilizado em água e liofilizado; (iii) PSH-88-0,16 e (iv) PSH-72-0,14, nas quais as amostras foram obtidas conforme anteriormente, porém a primeira foi incubada à 90°C pH 2,8 e a segunda a 90°C pH 2,6.

Finalmente, Van Craeyveld e colaboradores (2009) (15) avaliaram o efeito de diferentes variáveis na extração da testa. A proporção droga:solvente variou entre 0,1 - 2,0% e a temperatura do solvente entre 6 - 70 °C. A extração foi realizada sempre com agitação e posterior centrifugação. Adicionalmente, o extrato foi obtido com NaOH 0 - 0,2 M. Observou-se que o maior rendimento de arabinoxilanos (27%) foi gerado com a menor

proporção droga:solvente. Considerando a temperatura de extração, os rendimentos máximos foram obtidos com 50°C. Quanto ao pH, abaixo de 12 os rendimentos foram constantes. Porém em pH 13, o rendimento de arabinosilanos foi próximo a 77%.

### **3.2.3 Caracteres organolépticos**

Informação não descrita nas referências consultadas.

### **3.2.4 Requisitos de pureza**

#### *3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns*

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### *3.2.4.2 Microbiológico*

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### *3.2.4.3 Teor de umidade*

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### *3.2.4.4 Metal pesado*

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### *3.2.4.5 Resíduos químicos*

Informação não descrita nas referências consultadas.

### **3.2.5 Testes físico-químicos**

Palanuvej e colaboradores (2009) (30) determinaram o índice de intumescimento, o índice de absorção de água e a viscosidade para a mucilagem obtida a partir das sementes. Para tanto, o extrato foi obtido utilizando água como solvente extrator. Após liofilização, o material foi ressuspendido, precipitado com etanol 80% e dialisado. Para esta fração, o índice de intumescimento e o índice de absorção de água foram de 60 mL/g e 48,3 g/g, respectivamente. A viscosidade variou entre 6,2 e 1575 mPa.s.

### **3.2.6 Prospecção fitoquímica**

Informação não descrita nas referências consultadas.



### 3.2.7 Testes de identificação

Informação não descrita nas referências consultadas.

### 3.2.8 Testes de quantificação

#### 3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Diversos polissacarídeos foram descritos para a testa e sementes. Para a fração gel da testa, arabinoxilanos constituídos de arabinose (22,6%), xilose (74,6%) e traços de outros açúcares foram descritos. A estrutura destes polissacarídeos parece ter uma cadeia principal extremamente substituída, com resíduos  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4) D-xilopiranosil. Alguns parecem ter apenas uma cadeia lateral xilopiranosil na posição 2 e outros, na posição 3, trissacarídeos L-Araf-a-(1 $\rightarrow$ 3)-D-Xilp- $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-L-Araf (39). Kennedy e colaboradores (1979) (27) descreveram, para o extrato aquoso hidrolisado da testa, polissacarídeos extremamente ramificados, com uma cadeia principal de xiloses ligadas (1 $\rightarrow$ 4) e (1 $\rightarrow$ 3). Os resíduos de xilose são substituídos em O-2 e O-3 por arabinose, xilose e um ácido aldobiourônico, identificado como 2-O-(ácido galactopiranosilurônico)-ramnose.

Em outro estudo, Saghir e colaboradores (2008) (14) obtiveram um arabinoxilano com uma massa molecular de 364,470 g/mol, sendo constituído de 74,8% de xilose e 23,3% de arabinose. A cadeia principal é constituída de resíduos de xilanos ligados em (1 $\rightarrow$ 4). Alguns destes resíduos são substituídos na posição 2 por xilopiranoses e outros na posição 3 por uma sequência Araf-a-(1 $\rightarrow$ 3)-D-Xilp- $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-L-Araf. Após a hidrólise da testa, Sandhu e colaboradores (1981) (32) identificaram D-xilose, L-arabinose, L-ramnose e D-ácido galacturônico como principais resíduos da cadeia de polissacarídeos. Além disto, na cadeia principal, tanto ligações (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D quanto (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D ocorrem. Resíduos de 2-O-( $\alpha$ -D-ácido galactopiranosilurônico)- $\alpha$ -L-ramnosil estão ligados diretamente à cadeia principal.

Para uma fração enriquecida em polissacarídeos das sementes, após hidrólise, xilose (46%), arabinose (7%) e um ácido aldobiurônico, denominado 2-D-galacturonosídeo-L-ramnose (40%), foram identificados. Além disto, a metanólise de uma fração originou trimetil metil-D-xilopiranosídeos, trimetil metil-L-arabofuranosídeos, 2,4-dimetil metil-D-xilopiranosídeos, 3-metil metil-D-xilopiranosídeos, 2-metil metil-D-xilopiranosídeos e metil-D-xilopiranosídeos (28). Em outro estudo das sementes, Laidlaw e colaboradores (1950) (29) demonstraram que a hidrólise da mucilagem originou xilose (80%), arabinose (14%), galactose (traços) e um ácido aldobiurônico. Análise de frações originaram trimetil D-xilopiranosil, trimetil L-arabofuranose, tetrametil D-galactopiranosil, 2,6-dimetil hexose, 2,4-dimetil D-xilopiranosil, 3-metil D-xilopiranosil e D-xilopiranosil.

Em um extrato orgânico (benzeno/metanol 3:1 V/V), diversos hidrocarbonetos foram descritos, variando o tamanho da cadeia de C<sub>16</sub> a C<sub>33</sub>, destacando-se ai-C18 (10,1%), n-C31 (20,0%) e i-C33 (10,9). Dentre os ácidos graxos, foram detectados, principalmente, ácido palmítico (10,9%), oleico (16,0%) e linoleico (26,3%) (38). Já para o extrato obtido a partir das sementes de *P. ovata* utilizando éter de petróleo, detectou-se a presença de ácido 9-hidroxiotadec-cis-12-enóico e ácido 9-oxoatadec-cis-12-enóico (37). Nishibe e colaboradores (2001) (40) isolaram das sementes um novo flavonoide, nomeado de plantaovasídeo, juntamente com rutina e dois feniletanoides (acteosídeo e forsitosídeo B).

### 3.3 PRODUTO FINAL

Os estudos para fins de controle de qualidade de produto final utilizaram como amostra produtos já comercializados.

#### 3.3.1 Forma farmacêutica

Pó para preparações extemporâneas.

#### 3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Arjmandi e colaboradores (1997) (41) realizaram um teste de estabilidade por 8 meses (5 ou 40 °C) a partir de uma amostra comercial de mucilagem hidrofílica de *P. ovata*. Como parâmetro de qualidade, utilizou-se a viscosidade. Observou-se que na temperatura mais baixa, não houve alteração significativa da viscosidade específica. Já na temperatura de 40 °C, houve uma redução constante com o passar dos meses. Este resultado também foi indiretamente proporcional ao índice de intumescimento.

#### 3.3.3 Requisitos de pureza

##### 3.3.3.1 Perfil de contaminantes comuns

Informação não descrita nas referências consultadas.

##### 3.3.3.2 Microbiológico

Informação não descrita nas referências consultadas.

##### 3.3.3.3 Teor de umidade

8%, conforme fabricante (41).

#### 3.3.3.4 *Metal pesado*

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### 3.3.3.5 *Resíduos químicos*

Informação não descrita nas referências consultadas.

### **3.3.4 Resíduos químicos**

Informação não descrita nas referências consultadas.

### **3.3.5 Prospecção fitoquímica**

Informação não descrita nas referências consultadas.

### **3.3.6 Testes de identificação**

Um método de quantificação por densitometria de xilose foi utilizado para o pó da testa. Após a segunda eluição com acetonitrila/água (9:1, v/v) em uma placa de CCD, e revelação com ácido 4-aminobenzóico, uma banda de cor marrom avermelhada designada como xilose foi identificada no Rf 0,56. O comprimento de onda de leitura foi de 366 nm. A recuperação de xilose ficou entre 102 e 106%. A precisão apresentou um DPR de 1,59%. Observou-se que o fitoterápico apresenta 140 mg/ g de xilose (42).

### **3.3.7 Testes de quantificação**

Informação não descrita nas referências consultadas.

## 4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

### 4.1 USOS POPULARES / TRADICIONAIS

As referências consultadas descrevem o uso das sementes (10, 43, 44), dos frutos (45) e da testa das sementes (43, 45). O uso interno da testa da semente ou do fruto foi descrito para o tratamento de icterícia (45), como abortivo (43) e tratamento de disfunção sexual, quando em combinação com o suco de *Costus speciosus* (10). Ainda, há relatos do uso das sementes para o tratamento de resfriado, inflamações de membranas mucosas, diarreia e disenteria crônica, constipação e como diurético e demulcente (44).

### 4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS

*Plantago ovata* não faz parte da notificação de drogas vegetais.

### 4.3 ENSAIOS NÃO-CLÍNICOS

#### 4.3.1 Ensaios toxicológicos

##### 4.3.1.1 Toxicidade aguda

Informação não descrita nas referências consultadas.

##### 4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Informação não descrita nas referências consultadas.

##### 4.3.1.3 Toxicidade crônica

Informação não descrita nas referências consultadas.

##### 4.3.1.4 Genotoxicidade

Informação não descrita nas referências consultadas.

##### 4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Informação não descrita nas referências consultadas.

##### 4.3.1.6 Irritação cutânea

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### 4.3.1.7 Irritação ocular

Informação não descrita nas referências consultadas.

### 4.3.2 Ensaios farmacológicos

#### 4.3.2.1 Ensaios *in vitro*

Os estudos *in vitro* envolvendo a espécie avaliaram diferentes atividades: antimicrobiana (4, 34, 36, 46), antineoplásica (35, 47-49), inibição enzimática (30, 50), antioxidante (30, 51), aprisionamento de glicose (30) e efeitos sobre fermentação (31).

##### 4.3.2.1.1 Atividade antimicrobiana

O efeito do extrato hidroalcoólico (etanol ou metanol 80%) das sementes foi avaliado frente a diferentes microrganismos Gram-positivos e negativos pelo método de difusão em ágar: *Bacillus anthracis*, *B. pumilus*, *B. cereus*, *B. licheniformis*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium renale*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*. Observou-se atividade frente a espécies Gram-positivas, dentre as quais *S. epidermidis* e *S. aureus* foram os mais sensíveis aos extratos de *P. ovata*. Além disso, espécies de *Bacillus* foram sensíveis aos extratos. Já *P. aeruginosa* foi resistente frente a todas as concentrações testadas. Neste estudo, não foi demonstrada a atividade dos extratos frente a bactérias gram negativas. Excepcionalmente, foi observado que a atividade do extrato metanólico frente a *E. coli* aumentou proporcionalmente com as diluições do extrato. Os valores de CIM para os extratos etanólico e metanólico frente a *S. aureus* foram de 20 mg/ mL e frente a *B. bronchiseptica* foram de 10 e 20 mg/ mL, respectivamente. O valor de CBM para ambos os extratos frente às duas bactérias não foi definido (> 200 mg/ mL), demonstrando não haver atividade bactericida nas concentrações testadas, mas sim significativa atividade bacteriostática (34).

Para a testa das sementes, diferentes extratos obtidos (aquoso, etanol, acetato de etila e acetona) foram avaliados quanto ao seu efeito sobre *Helicobacter pylori*. Observou-se que o extrato aquoso foi o mais ativo com uma CIM de 10 ug/ mL (46). A atividade do extrato hidroalcoólico e frações éter de petróleo e acetato de etila frente a *Entamoeba histolytica*, *E. invadens* e *E. dispar* também foi avaliada (4). Verificou-se que o extrato bruto demonstrou atividade concentração-dependente para todas as espécies, com 100% de inibição na maior

concentração (20 mg/ mL). Neste caso, dentre as frações testadas, a de éter de petróleo foi a mais ativa e também foi capaz de inibir o crescimento de todos os organismos.

#### 4.3.2.1.2 Atividade antineoplásica

A atividade antineoplásica do extrato etanólico da testa das sementes foi verificada em células epiteliais de fígado de rato (WB-F344) transfectadas com o oncogene v-Ha-ras (35). Após o tratamento, foi observado que o extrato aumentou os níveis de junções de comunicação intercelular do tipo gap (GJIC) quando comparado ao grupo controle. Além disso, o extrato retornou a localização de conexina 43 do citoplasma (controle) para a membrana plasmática (células WB). Também, psyllium reduziu o número de colônias formadas pelas células transfectadas, bem como os níveis de Ras e a fosforilação de Erk.

Em outro estudo, a testa das sementes foi incubada com fezes humanas e seu produto foi analisado por CG-EM (47). Após caracterização, as amostras foram incubadas com diferentes linhagens celulares de adenocarcinoma de cólon (Células HCT116, LoVo, Caco-2, HT-29, SW-480). Observou-se que os produtos de fermentação induziram apoptose em todos os tumores primários e linhagens de células metastáticas, independente da p53, polipose adenomatosa coli, b-catenina ou ciclo-oxigenase-2. A apoptose foi caspase-dependente e ambas as vias intrínseca e extrínseca foram envolvidas. A via intrínseca foi ativada por meio de uma mudança no equilíbrio para um ambiente pró-apoptótico com uma regulação aumentada da BAK e da caspase 9 e uma sub-regulação de Bcl -xL visto em HCT116 e LoVo. Isto resultou em despolarização da membrana mitocondrial, aumento da expressão de (*Smac*)/*Diablo*, fator indutor de apoptose, apoptossomo membro do fator apoptótico 1 ativador de proteases e uma sub-regulação dos inibidores de apoptose Survivin e inibidor de apoptose X-linked na maioria das células. A via extrínseca foi ativada pela caspase 8 e, presumivelmente, através da regulação aumentada de receptores de morte (DR5). Algumas diferenças importantes foram observadas entre tumor primário e as células metastáticas CRC. Assim, as células LoVo tratadas com *P. ovata* tiveram um notável aumento na regulação de TNF-a, juntamente com diferentes proteínas. O modulador FLIP da via extrínseca apresentou-se supra-regulado após o tratamento com o fermentado em todas as células tumorais primárias, mas não nas metastáticas LoVo (47, 48).

Sapoznik e colaboradores (2009) (49) demonstraram que o produto de fermentação da testa nas mesmas linhagens celulares inibiu a sinalização Wnt através do aumento da expressão DKK1, o que resultou na baixa regulação do coreceptor para a ligação Wnt-Frizzled, LRP5. A expressão de c-Myc, um fator chave de transcrição geralmente sobre

expressos em CRC devido à sinalização Wnt aberrante, diminuiu significativamente com a administração do produto. A supra-regulação de c-Myc foi acompanhada por um significativo aumento da regulação de p21, p15 e p27 também nas células que mostraram aumento da regulação do GSK3B. Enquanto ciclina D3 foi regulada positivamente, ciclinas A e B1 foram reprimidos, consistente com o aumento da expressão de p21. Em consonância com estes resultados, as células foram principalmente mantidas em fase G0/G1. Ainda, a administração do produto de fermentação aumentou significativamente a expressão de E-caderina.

#### 4.3.2.1.3 Outras atividades

Apesar de diferentes estudos avaliarem o efeito das sementes na atividade de diferentes enzimas, não foram demonstrados resultados promissores (30, 50). De forma semelhante, não foi observado efeito antioxidante significativo através do teste por redução de DPPH (494). Em contrapartida, o extrato aquoso demonstrou efeito antioxidante por meio de ensaios com ascorbato e catalase (51).

O efeito do extrato aquoso das sementes sobre a liberação de glicose também foi avaliado por meio de diálise. Observou-se que aproximadamente 70% da glicose foi liberada, o que pode auxiliar no caso de pacientes portadores de diabetes tipo II (30). Finalmente, diferentes frações obtidas da testa de *P. ovata* foram incubadas em um simulador de intestino humano. Foi verificado que de 32 a 50% das frações foram fermentadas. A atividade da xilanase aumentou de 2 a 4x no tempo 0 h, porém esta atividade foi diminuindo com o passar do tempo. A atividade de arabinofuranosidase também aumentou após 6 h de experimento, porém posteriormente, também decaiu. Este efeito também foi observado, em menores proporções, para a xilosidase. A concentração de ácido acético após 24 e 48 h aumentou para os grupos que receberam as frações, bem como de ácido propiônico e ácido butírico. A concentração de ácidos graxos de cadeia curta ramificada aumentou no tempo 24 h, porém decaiu no tempo 48 h (31).

#### 4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

Diversos estudos demonstraram o efeito hipolipidêmico e hipercolesterolêmico de *P. ovata* (7, 24, 52-57). Além disso, o efeito sobre síndromes metabólicas também foi avaliado (13, 17, 58-60), bem como o potencial anti-inflamatório e gastroprotetor (16, 61-65), efeito sobre absorção de minerais (33), sobre a resposta humoral (9), atividade de diferentes enzimas (66) e antineoplásica (67).

#### 4.3.2.2.1 Efeito sobre o perfil lipídico

Em estudo realizado por Buhman e colaboradores (1998) (53), ratos receberam celulose 5% (controle), celulose 5% + colestiramina 2% e 5% de sementes. Após 3 semanas de estudo, observou-se que o peso e o consumo alimentar mantiveram-se semelhantes, ao comparar o grupo tratado com psyllium ao grupo controle. Todavia, o colesterol hepático reduziu significativamente para os grupos tratados com psyllium ou com colestiramina. A excreção de ácidos biliares e esteróis foi maior no grupo que recebeu psyllium, quando comparada ao grupo que recebeu celulose. Da mesma forma, tanto a atividade quanto a expressão da enzima colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase foram maiores nos grupos tratados com psyllium ou colestiramina, quando comparadas ao controle. Em estudo semelhante, porém utilizando celulose 10% como controle e quantidades crescentes de sementes de psyllium (3,33% até 10%) incorporadas no alimento de ratos, os resultados obtidos foram condizentes com os apresentados por Buhman e colaboradores (1998) (53), porém sendo possível observar a dose-dependência com a concentração de psyllium (54).

Em outro estudo com cobaias, os seguintes tratamentos foram utilizados: controle (celulose) + 0,04% de colesterol, sementes de psyllium (7,5%) + 0,04% de colesterol, controle (celulose) + 0,25% de colesterol ou sementes de psyllium (7,5%) + 0,25% de colesterol. Após quatro semanas de tratamento, o LDL plasmático foi reduzido nos grupos que receberam psyllium, enquanto que VLDL só reduziu no grupo que recebeu altos teores de colesterol e psyllium. Além disto, o LDL dos animais que receberam psyllium apresentou menores proporções de éster de colesterol e maiores de triacilglicerol, menor peso molecular, diâmetro menor e maior densidade. Já o VLDL plasmático dos grupos tratados com psyllium e dieta enriquecida em colesterol (0,25%) apresentaram menores proporções de colesterol livre e esterificado, e alta proporção de triacilglicerol. Da mesma forma, o colesterol hepático também foi reduzido nos animais que receberam psyllium. HMG-CoA redutase e colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase tiveram suas atividades aumentadas nos grupos psyllium e o número de receptores hepáticos de apoB/E também foi aumentado. Já ACAT teve sua atividade diminuída (57).

Utilizando sementes em concentrações variando de 0 (controle) à 10% acrescido de 0,17% de colesterol, cobaias foram avaliadas por quatro semanas. Não houve diferença entre os grupos para fins de peso corporal e consumo alimentar. Todavia, o grupo que recebeu *P. ovata* teve uma redução de aproximadamente 22% nos níveis de colesterol. Observou-se que esta redução ocorreu, principalmente, nos níveis de LDL, visto que VLDL e HDL não variaram de forma significativa. Da mesma forma, o grupo tratado teve uma redução nos



níveis de triglicérides. A atividade das enzimas LCAT e CETP foi reduzida pela ingestão de *P. ovata*. Colesterol livre e triglicérides hepáticos não foram alterados pelo tratamento, todavia o éster de colesterol encontrou-se 50% abaixo dos níveis dos controles, enquanto que o colesterol microsomal reduziu 40%. As atividades de HMG-CoA redutase e da colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase estavam aumentadas nos grupos tratados, o que também explica o aumento do teor de ácidos biliares fecais no grupo que recebeu *P. ovata* (24). Quanto ao HDL, Fang (2000) (56) demonstrou que o uso de psyllium 5% (parte da planta não especificada) foi capaz de aumentar significativamente seus níveis em ratos que receberam dieta enriquecida em margarina de óleo de milho. Além disto, o grupo que recebeu o tratamento com psyllium teve seus níveis de colesterol reduzidos, provavelmente devido à inibição da absorção de lipídeos, visto que sua concentração nas fezes foi aumentada pelo tratamento.

Enquanto que a semente apresentou um efeito hipocolesterolêmico mais pronunciado, a testa das sementes parece ter um efeito mais amplo, reduzindo também níveis de triglicérides. Ratos receberam uma dieta basal (não aterogênica) ou enriquecida em 15% de gordura de manteiga e 1% de colesterol (aterogênica). Desta última dieta, houve o grupo controle (sem fibras) e o tratado (8% de fibras de Psyllium). Após 6 semanas, nenhum efeito sobre o peso foi detectado, porém houve um aumento do consumo alimentar pelo grupo tratado com Psyllium. Também, no grupo tratado, os parâmetros histomorfológicos do coração e veias coronárias não pareceram estar afetados, ao contrário da dieta aterogênica. Quanto aos demais parâmetros, a dieta com Psyllium foi capaz de reduzir de forma significativa apenas os triglicérides séricos (7). Já quando ratos receberam uma dieta contendo 10 g de colesterol + 2 g de ácido cólico/ kg da dieta e 60 g de fibras/ kg durante 3 semanas, não houve alteração significativa de peso corporal e hepático para o grupo tratado com a testa das sementes de psyllium, o que não se refletiu para o grupo tratado com celulose. O grupo que recebeu a dieta enriquecida e com celulose apresentou valores significativamente superiores para colesterol total hepático e triglicérides séricos quando comparado ao grupo que recebeu a dieta basal. Todavia, o grupo que recebeu psyllium, apresentou uma redução de 34% para o colesterol sérico e 53% para o hepático, quando comparado ao grupo que recebeu celulose (52).

Em outro estudo, camundongos C57BL/6J receberam uma dieta controle ou enriquecida em testa de psyllium 10% por 3 ou 10 semanas. Nas primeiras 3 semanas houve uma redução na ingestão calórica e consumo alimentar. Porém, até a décima semana, houve um aumento no consumo, mas sem reflexo na ingestão calórica. O peso corporal não foi alterado. A dieta foi capaz de reduzir o colesterol total (3 e 10 semanas), HDL (3 e 10 semanas) e

triglicérides (tendência nas 10 semanas). Após 3 semanas de dieta, genes envolvidos com a beta-oxidação de ácidos graxos encontravam-se super-expressados, enquanto que aqueles envolvidos na biossíntese de lipídeos estavam sub-expressos. Já após 10 semanas, a situação se inverteu em muitos casos. Os genes envolvidos com a biossíntese de colesterol encontraram-se super-expressados tanto na semana 3 quanto na 10. Enzimas relacionadas à síntese de ácidos biliares também se apresentaram super-expressadas, em sua maioria. Os resultados foram corroborados por PCR, no qual após 3 semanas, HMG-CoA redutase e CYP7a1 encontravam-se aumentadas, enquanto que após 10 semanas, Fasn e HMG-CoA redutase estavam super-expressadas. O Western blot demonstrou que os níveis de expressão de proteína HMG-CoA redutase estavam aumentados para os animais tratados por 10 semanas. Já a expressão da proteína Fasn foi diminuída até a semana 3 e aumentada até a semana 10 (55).

#### 4.3.2.2.2 Efeito sobre obesidade e síndromes metabólicas relacionadas

Em um estudo avaliando o efeito da semente sobre a obesidade, ratos receberam dieta com altos teores de gordura por 24 semanas. O grupo teste iniciou o tratamento (35 g de sementes/ kg de dieta) após 12 semanas de dieta rica em gordura e permaneceu em tratamento por mais 12 semanas. Observou-se que o consumo alimentar foi menor para o grupo tratado com *P. ovata* quando comparado ao controle. Quanto aos parâmetros antropométricos, as sementes foram capazes de reduzir a circunferência torácica, mas não a circunferência abdominal. O índice de massa corporal também foi reduzido. Foram observados níveis reduzidos de malondialdeído, insulina, glicemia e leptina nos animais submetidos à dieta contendo *P. ovata* (17).

Em dois estudos complementares, ratos obesos Zucker foram divididos em grupos controle (celulose) e tratado (3,5% da testa). Primeiramente foi observado que nos animais obesos, o ganho de peso do grupo tratado foi significativamente menor que no grupo controle, o que também foi observado para os animais não obesos. Da mesma forma, o consumo alimentar dos ratos obesos que receberam *P. ovata* foi menor. O peso do fígado também foi diminuído neste grupo. Já em relação a pressão sistólica, ela foi ligeiramente menor no grupo tratado. A vasodilatação induzida por acetilcolina foi maior nos animais obesos que receberam o tratamento com *P. ovata*. Quanto aos parâmetros bioquímicos, triglicérides, ácidos graxos livres e colesterol total foram reduzidos nos animais obesos tratados, bem como a glicemia e os níveis de insulina foram regularizados. Já a adiponectina teve seus níveis aumentados, enquanto que o TNF-a plasmático foi reduzido pelo tratamento (59). Em estudo

complementar, observou-se que o mesmo tratamento diminuiu também a concentração de TNF- $\alpha$  no tecido adiposo visceral. Em contrapartida, neste tecido a testa das sementes aumentou a produção de adiponectina e da expressão de adipoR1 e adipoR2. Já no fígado, os níveis de triglicérides e colesterol foram reduzidos. Os níveis de fosforilação de AMPK e acetil-CoA carboxilase foram aumentados, enquanto que a expressão da ácido graxo sintase foi reduzida (58).

Os efeitos hipoglicemiantes e sobre alterações relacionadas à diabetes também foram investigados. Ratos com diabetes tipo 1 e 2 induzidas por estreptozotocina foram tratados com testa das sementes. Foi observado que o tratamento não demonstrou efeito hipoglicêmico. Todavia, em coadministração com glicose e sacarose, diminuiu o aumento da glicemia aos 30min após a administração. Além disto, no caso de diabetes tipo 2, houve uma redução dos níveis de frutamina após 28 dias. Não foi observada diferença na secreção de insulina e capacidade antioxidante total. Também, o tratamento reduziu os níveis de colesterol total, triglicérides e ácidos graxos não essenciais. HDL, agregação plaquetária e glicogênio hepático não foram alterados. Ainda, *P. ovata* aumentou o resíduo de sacarose intestinal em animais não diabéticos e com diabetes tipo 2. Quanto à absorção de glicose, observou-se significativa redução no intestino com o tratamento. Nenhum efeito na atividade da dissacaridase foi observado, porém a motilidade intestinal aumentou em aproximadamente 20%. Já sobre a insulina e seus efeitos, *P. ovata* não foi capaz de alterar estes parâmetros (13).

Em outro estudo, cavalos receberam dieta enriquecida em testa das sementes de Psyllium (90 a 270 g/ dia) ou controle por 60 dias. Observou-se que a glicemia pós-prandial foi reduzida para os grupos que receberam psyllium, em comparação ao grupo que recebeu dieta controle. Este efeito pareceu ser tempo dependente, o que correspondeu com os níveis de insulina sérica. Houve uma redução da glicemia quando comparado ao grupo controle, dependente tanto da dose, quanto do tempo. Porém, a insulina não variou de forma significativa entre o grupo tratado e não tratado com psyllium (60).

#### 4.3.2.2.3 Efeito sobre o trato gastrointestinal

O efeito anti-inflamatório das sementes sobre o cólon de ratos foi determinado. Ratas transgênicas HLA-B27 e normais foram tratadas com dietas controle ou enriquecida em *P. ovata* por 13 semanas. De um modo geral, *P. ovata* reduziu as lesões espontâneas, conforme observado por exame histológico. A atividade de mieloperoxidase foi semelhante entre os grupos, porém níveis de TNF- $\alpha$  e leucotrieno B4 foram reduzidos, enquanto que a atividade

da óxido nítrico sintase foi normalizada. Considerando que a suplementação gerou um aumento nos níveis de butirato e propionato após incubação do conteúdo colônico, ambos ácidos graxos foram avaliados quanto ao seu efeito sobre a produção de TNF- $\alpha$ . Observou-se que ambos ácidos inibiram a formação de TNF- $\alpha$ , obtendo-se efeito sinérgico quando ambos foram misturados em diferentes proporções (62). Em outro estudo, colite foi induzida em ratos por TNBS. De forma semelhante ao estudo anterior, o potencial anti-inflamatório foi determinado após 3 semanas. A testa inibiu os danos causados por TNBS, com redução de necrose e do processo inflamatório, dados estes suportados pela análise de tamanho do cólon, bem como por histologia. Além disto, aparentemente o dano causado no grupo tratado foi mais superficial. As atividades da mieloperoxidase e da óxido nítrico sintase foram reduzidas, enquanto que valores de glutathione foram re-estabelecidos. Finalmente, valores de TNF- $\alpha$  foram diminuídos, bem como o pH celular. Butirato e propionato foram avaliados quanto ao seu efeito sobre a produção de IL-8 e atividade da óxido nítrico sintase. Verificou-se que ambos ácidos diminuíram a produção de IL, porém apenas butirato diminuiu a atividade da enzima (63). A testa também demonstrou capacidade protetora sobre a colite causada por ácido acético (65).

Um estudo demonstrou o efeito das sementes sobre a produção de mucina. O grupo que recebeu 20% de sementes teve um maior teor de mucina luminal e total. Já no intestino, nenhum tratamento foi capaz de causar alterações no teor de mucina de forma significativa. Na mucina colônica, apenas psyllium 10% aumentou de forma significativa seus teores (64). Já em outro estudo, avaliando tanto a testa quanto as sementes, foi observado um aumento no tamanho do intestino delgado e na quantidade de fezes excretadas quando comparado ao grupo controle. Mudanças de consistência das fezes também foram observadas. O tamanho do intestino delgado aumentou principalmente para o grupo tratado com testa. O mesmo foi observado para os pesos do intestino e ceco. O conteúdo destes órgãos foi responsável em parte pelo aumento do peso. O teor de água no conteúdo do ceco aumentou mais de 80% para ambas as dietas. A quantidade de ácido 2,6-diaminopimélico esteve aumentada no grupo que recebeu sementes, bem como proteínas totais nas fezes e no conteúdo cecal. Para o grupo que recebeu testa, apenas na dose de 200 g/ kg houve variação. A atividade da beta-glucuronidase foi diminuída em ambos os grupos de forma tempo-dependente. A quantidade de acetato nas fezes foi aumentada em ambos os grupos. A concentração de ácidos biliares foi aumentada em ambos os grupos, mas de forma mais significativa no grupo que recebeu testa. A atividade das enzimas no intestino delgado, de uma forma geral, foi diminuída por ambas as dietas (61).

Um extrato hidroalcoólico obtido da testa de foi avaliado quanto ao seu potencial laxativo e antidiarreico. Em camundongos, observou-se que Psyllium aumentou a produção de fezes, quando comparado ao controle negativo, porém a pré-administração de atropina ou SB203186 diminuiu este efeito. O acúmulo de fluído intestinal também foi diminuído pelo extrato. Em contrapartida, diarreia induzida por óleo de castor foi reduzida pelo tratamento (16).

#### 4.3.2.2.4 Outras atividades

O efeito de *P. ovata* (parte não reportada) sobre enzimas relacionadas à tumorigênese e inflamação no cólon foi avaliado. Foi observado que no grupo que recebeu apenas psyllium, a atividade da esfingomielinase alcalina estava aumentada e da esfingomielinase ácida diminuída. Este quadro foi parcialmente revertido no grupo que recebeu dieta rica em gordura e psyllium. Já para as caspases, apenas a caspase-3 foi influenciada por psyllium, encontrando-se com atividade aumentada para o grupo tratado. Todavia, o grupo que recebeu dieta rica em gordura, apresentou atividade diminuída em todas as caspases, quadro este revertido no grupo tratado com psyllium mais gordura. Quanto à expressão, tanto a esfingomielinase alcalina quanto caspase3 mostraram-se aumentadas no grupo que recebeu psyllium. Já a ceramidase neutra apresentou atividade diminuída em ambos os grupos tratados com psyllium. Psyllium não afetou de forma significativa fosfatase alcalina e ácida, bem como esfingomielinase ácida e neutra (66).

O efeito antineoplásico também foi investigado em ratas virgens que receberam N-metil-nitrosourea. Os animais foram tratados com dieta contendo combinações de farelo de trigo e testa das sementes de psyllium nas seguintes proporções: 12% + 0%; 8% + 2%; 6% + 3%; 4% + 4%; 0% + 6%. Após o período do estudo, verificou-se que a dieta que mais reduziu a incidência foi de farelo de trigo/psyllium 1:1. Psyllium demonstrou ser mais efetivo especificamente contra adenocarcinomas. Os estrogênios séricos e urinários pareceram não ser influenciados pelas dietas. Já o fecal, regrediu conforme houve um aumento no teor de psyllium na dieta. Da mesma forma, a atividade da  $\beta$ -D-glucuronidase cecal foi reduzida conforme a concentração de psyllium aumentou. O peso do conteúdo cecal aumentou com psyllium enquanto que o peso fecal reduziu (67).

O extrato aquoso das sementes de foi capaz de reduzir a resposta humoral. Em coelhos, houve uma redução no anticorpo anti-hemaglutinação, o que também foi observado nos camundongos pré tratados com hemácias de ovelhas. Observou-se também um aumento no número de células da série branca, bem como na contagem de leucócitos no baço (9). Em

outro estudo, verificando o efeito do extrato da testa das sementes sobre a absorção de minerais, observou-se que a absorção dos minerais (cálcio, magnésio e zinco) foi reduzida no grupo que recebeu psyllium intacto. Porém, em preparações que utilizaram psyllium hidrolisado, observou-se uma menor redução de absorção, quando comparado ao controle. De fato, no grupo que recebeu psyllium altamente hidrolisado, a absorção foi maior que no grupo controle (33).

#### 4.3.2.3 Ensaio *ex vivo*

Apenas dois estudos avaliaram o efeito *ex vivo* de extratos de *P. ovata*. Verificou-se que o extrato hidroalcoólico da testa apresentou um efeito estimulante sobre o jejuno de coelhos de forma dose-dependente. Este efeito foi parcialmente sensível à atropina e o relaxamento foi inibido por L-NAME ou azul de metileno. Já sobre o íleo de cobaias, Psyllium apresentou um efeito estimulante, parcialmente sensível à atropina e à SB203186. Isto demonstra que o efeito dual de Psyllium é mediado por receptores muscarínicos ou de serotonina (16). Já outro estudo também avaliando o efeito do extrato hidroalcoólico da testa de em íleo de cobaias, demonstrou-se que o extrato foi capaz de produzir efeito contrátil comparável à acetilcolina em íleo de cobaias. Quando pré-tratados com atropina, nas concentrações de 6 e 10 mg/ mL do extrato, a resposta contrátil foi bloqueada apenas parcialmente, diferentemente do efeito da acetilcolina (completamente bloqueada), o que corrobora com os resultados encontrados por Mehmood e colaboradores (2011) (16) (12).

## 4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

### 4.4.1 Fase I

O efeito da testa da semente sobre vários parâmetros foi avaliado. Em um estudo, primeiramente os participantes receberam dieta padrão durante 3 semanas. Em seguida, receberam por mais 3 semanas a mesma dieta, porém enriquecida com testa. Observou-se que o colesterol total, LDL e HDL foram significativamente reduzidos após o tratamento. A excreção de esteroides não foi alterada, bem como não houve alteração na absorção de nutrientes, demonstrando que possivelmente esta redução de parâmetros não se deva a uma diminuição na absorção ou aumento de excreção de colesterol. O estudo também não observou efeitos sobre a glicemia e nem sobre a insulina (68). Já em outro estudo, após a ingestão de 50g de glicose, a glicemia e a concentração sérica de insulina foram mensuradas em diferentes tempos, demonstrando que a testa foi capaz de reduzir de forma significativa a

área sob a curva de ambos os parâmetros (69). Rigaud e colaboradores (1998) (70) também avaliaram o efeito da testa das sementes sobre a glicemia e concentração de insulina. Foi observado que houve um aumento menos intenso nestes parâmetros no grupo que recebeu o tratamento quando comparado ao grupo placebo. O mesmo foi descrito para os níveis de triglicérides. Além disto, a sensação de fome e o consumo alimentar foram menores para os voluntários que receberam testa, porém não houve efeito sobre o esvaziamento gástrico.

O efeito da testa de sementes sobre as fezes e sua excreção também foi verificado. A excreção diária foi aumentada com o tratamento (observada pelo aumento de peso seco e úmido das fezes), bem como aumento da umidade nas fezes. Destas fezes, foi separada uma fração gel, que esteve presente apenas durante o consumo de psyllium. Esta apresentou na sua constituição principalmente xilose e arabinose. A viscosidade da fração aquosa das fezes também foi aumentada no período tratado com psyllium. Quanto aos efeitos descritos pelos pacientes, o uso de psyllium levou a movimentos intestinais mais suaves, fezes amolecidas, facilidade na limpeza, sensação de alívio e aumento de massa (71).

#### **4.4.2 Fase II**

##### *4.4.2.1 Efeito sobre perfil lipídico*

Grande parte dos estudos foi realizada com a testa das sementes. Porém, alguns estudos compararam o efeito da testa com o efeito das sementes. Em um deles, pacientes normais e que sofreram íleostomia foram avaliados quanto ao efeito de ambos os tratamentos sobre o perfil lipídico. Através do consumo da testa da semente, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e ácidos biliares permaneceram inalterados em pacientes normais. Já através do consumo da semente, colesterol total e HDL foram reduzidos de forma significativa quando comparado ao período controle. Já nos pacientes que sofreram íleostomia, com o tratamento usando as sementes, houve um aumento na excreção de ácidos biliares (72). Porém, quando pacientes com doença isquêmica no coração foram avaliados, observou-se que a testa da semente foi responsável pelo decréscimo das concentrações de triglicérides, razão ApoB e ApoA-I e aumento na concentração de ApoA-I, enquanto que as fibras obtidas da semente aumentaram os níveis de colesterol, de LDL, ApoA-I, razão colesterol total e HDL e a razão LDL e HDLc, ainda diminuindo HDL. Comparando os tratamentos, a testa aumentou os níveis de HDL, consequentemente diminuindo as razões colesterol total:HDL e LDL:HDL (73). Em estudo em que a parte da planta não foi especificada, pacientes portadores de hiperlipoproteinemia tiveram os níveis de colesterol total reduzidos. O somatório da concentração de precursores de esteróis e colesterol foi aumentado, enquanto que colestanol

foi reduzido. A análise fecal demonstrou que o conteúdo de gordura aumentou, assim como a presença de ácidos biliares e a eliminação de colesterol (74). Em estudo utilizando o muciloide das sementes, o perfil lipídico de crianças (5 a 17 anos) com níveis de LDL aumentados foi avaliado em comparação a grupo controle. Após 12 semanas de tratamento, observou-se que em ambos os grupos a concentração de triglicérides aumentou, porém de forma menos intensa no grupo tratado (75).

De uma forma geral, os estudos envolvendo a testa das sementes reportam uma redução nos níveis de colesterol total e LDL. Em um estudo tipo duplo cego, placebo controlado, homens portadores de diabetes tipo II e hipercolesterolêmicos tiveram seu perfil lipídico monitorado antes e após tratamento. Ao fim do período do estudo, a concentração de LDL reduziu 4,9% no grupo tratado com Psyllium e aumentou 2,8% no grupo controle, porém esta diferença não foi significativa. No caso de HDL, a diferença foi significativa entre o grupo tratado e placebo. Já quando em controle metabólico, tanto colesterol total quanto LDL foram significativamente reduzidos, quando comparados ao controle (76). Estes dados foram corroborados por (3), porém variações em HDL e triglicérides não foram observadas. Pacientes obesos também tiveram colesterol total e LDL reduzidos com o uso da testa de Psyllium (8). Já em um estudo com mulheres hipercolesterolêmicas, o efeito do tratamento foi avaliado pré e pós-menopausa. Observou-se que somente após a menopausa houve redução significativa do colesterol total, o que também ocorreu para HDL. LDL e triglicérides pareceram não ser afetados pelo tratamento (77). Em pacientes com diabetes, não foi observado efeito sobre colesterol total e LDL, porém um aumento nos níveis de HDL foi detectado após o tratamento com a testa das sementes. Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado com pacientes que apresentavam hipercolesterolemia e ao menos um fator de risco de doença cardiovascular, os níveis de colesterol total e LDL foram afetados de forma semelhante ao já descrito, ou seja, com uma redução significativa. Além disto, diferenças significativas também foram observadas para ApoB-100, triglicérides e LDL oxidada (78).

Olson e colaboradores (1997) (79) realizou uma meta-análise constituída por 12 estudos clínicos randomizados e controlados, na qual o efeito do consumo de Psyllium sobre colesterol total, LDL e HDL foi avaliado em adultos com hipercolesterolemia moderada e com dieta com baixos teores de gorduras. Um total de 404 pacientes foi avaliado pela meta-análise e pode ser demonstrado que Psyllium foi capaz de reduzir os níveis de colesterol total e LDL, porém não afetou os níveis de HDL. Além disto, sexo, idade e estado de menopausa não pareceram influenciar nos resultados. Corroborando com este resultado, Ribas (2011) (80)



demonstrou que crianças dislipidêmicas entre 6 e 19 anos também tiveram seus níveis de colesterol total e LDL reduzidos de forma significativa, quando o consumo de Psyllium foi acompanhado de dieta restrita em gordura saturada e colesterol.

Diversos mecanismos são propostos para explicar este efeito sobre o perfil lipídico. Primeiramente, as fibras podem prevenir a reabsorção de sais biliares no intestino delgado, o que poderia culminar no catabolismo do colesterol nos hepatócitos através da enzima colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilase. Também, por potencialmente reduzirem a resposta glicêmica, o que diminui a estimulação da síntese de colesterol pela insulina através da enzima HMG-CoA. Finalmente, através da liberação de produtos de fermentação, como propionato, há uma depleção do colesterol plasmático por inibição da síntese de colesterol também pela redução da atividade da HMG-CoA, bem como da acetil-CoA redutase (81).

#### 4.4.2.2 *Efeito sobre glicemia e aspectos relacionados*

Os resultados obtidos para o tratamento com a testa das sementes são divergentes. Anderson e colaboradores (1999) (76) observaram num estudo do tipo duplo cego, placebo controlado, que o tratamento reduziu de forma significativa a glicemia global e pós-prandial, sem efeitos sobre hemoglobina glicosilada. Todavia, em outros dois estudos com pacientes diabéticos, além da glicemia, os valores de hemoglobina glicosilada também foram reduzidos (82, 83). Três mecanismos de ação são propostos para esta atividade: (i) a formação de um gel viscoso em meio aquoso pode limitar a absorção de glicose; (ii) a fibra pode lentificar o esvaziamento gástrico, levando a uma captação mais lenta de carboidratos; (iii) capacidade de sequestrar carboidratos, retardando o acesso destes à enzimas digestivas (84).

De modo contrário, em um estudo realizado com pacientes normais e diabéticos, após a administração de glicose, não foi observado efeito do tratamento sobre glicemia e concentração de insulina (85). De forma semelhante, em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado com pacientes com riscos de doença cardiovascular, não foi observado efeito significativo sobre a glicemia (78).

#### 4.4.2.3 *Efeito sobre trato gastrointestinal*

Diversos estudos demonstram o efeito da testa das sementes sobre o trato gastrointestinal. Todavia, um estudo avaliou o efeito das sementes e em outro a parte da planta não foi descrita. Neste, a frequência de defecação em pacientes com constipação crônica e/ou síndrome do intestino irritável aumentou de forma significativa com o uso de *P. ovata*. A consistência das fezes diminuiu, enquanto que o peso de fezes aumentou e o tempo

de trânsito intestinal diminuiu (86). Já no estudo que avaliou o efeito das sementes sobre pacientes com constipação crônica, observou-se que 85% dos pacientes sem algum dado patológico que receberam tratamento tiveram os sintomas reduzidos ou ficaram livres dos mesmos. Porém, 80% dos pacientes com trânsito gástrico lento e 63% daqueles com desordem ao defecar não foram afetados pelo tratamento (87).

Em um estudo com voluntários, o tratamento destes com a testa das sementes levou a um aumento no peso das fezes excretadas (88). Já em outro estudo com pacientes com constipação crônica, comparou-se dois períodos diferentes: um controle e outro tratado. No período controle, apenas 27,5% dos pacientes tiveram evacuação diária considerada satisfatória. Já no período tratado, 55% dos pacientes relataram ter evacuação diária. Antes do tratamento, 45% dos pacientes relatavam dores durante ou após a evacuação. Após o tratamento, foi relatado que não houve dor por 65% dos pacientes e o restante não soube informar. Também, através do exame de fezes, observou-se uma melhora no aspecto após o tratamento. Através de sigmóideoscopia, no período controle, apenas 3 pacientes demonstraram ter a porção inferior do intestino vazia. Já no período de tratamento, 8 demonstraram tal característica (89). Outro estudo com pacientes com constipação crônica idiopática, multicêntrica, duplo-cego, consistiu de duas fases de duas semanas cada. Após o período de tratamento, foi observado que a testa aumentou o conteúdo de água nas fezes, bem como o volume excretado. A frequência de evacuação também foi aumentada, quando comparado ao controle positivo (docusato de sódio) (90).

Pucciani e colaboradores (2011) (91) compararam o efeito do uso da testa das sementes de com uma dieta enriquecida em fibras na reabilitação de mulheres com defecação obstruída. Neste estudo, além do tratamento ou da dieta, a reabilitação envolveu também cinésioterapia pelvirectal, biofeedback, reabilitação volumétrica, e eletroestimulação. Ambos os tratamentos foram efetivos. A única diferença substancial observada foi que o grupo que recebeu psyllium mostrou uma melhor desenvoltura na reabilitação volumétrica. Já em pacientes que sofreram ileostomia, foi acompanhado o volume de excreta em bolsas de coleta. Após três meses, observou-se uma redução de excreta no grupo tratado com psyllium (92).

Marteau e colaboradores (1994) (93) observaram o efeito da testa sobre diversos parâmetros relacionados à excreção, composição de fezes e formação de gases. Observou-se que quanto à excreção de gases, apenas o teor de hidrogênio foi significativamente menor no período tratado. O trânsito orofecal não foi alterado pelo tratamento. Já o peso seco das fezes e número de excreção foi aumentado significativamente no período tratado, porém bactérias fecais, excreção de nitrogênio e amônia não foram afetados. Também, a concentração de

açúcares neutros foi maior no período que os voluntários receberam *P. ovata*. A concentração de acetato, propionato e teor total de ácidos graxos de cadeia curta foi maior com o tratamento. Já o pH foi levemente diminuído. Quanto à amostra cecal coletada, o teor de açúcares neutros também foi aumentado.

#### 4.4.2.4 Outras atividades

Alguns estudos demonstraram a eficácia de *P. ovata* para aliviar os sintomas em pacientes com hemorroidas e que sofreram hemorroidectomia. Observou-se que o número de sangramentos foi significativamente reduzido pelo uso de *P. ovata* (94). Já pacientes que sofreram hemorroidectomia, os quais receberam *P. ovata*, ficaram menos tempo em recuperação quando comparado ao controle (óleo de glicerina). Além disto, a dor após evacuação foi menor no grupo que recebeu o tratamento (95). Em outro estudo do mesmo grupo, observou-se que o nível de dor na primeira evacuação e após 10 dias, bem como a dor global, foi significativamente menor no grupo que recebeu testa de sementes de *P. ovata*. Ainda, estes pacientes tiveram um tempo menor de permanência no hospital (96).

Fernández-Bañares e colaboradores (1999) (97) avaliaram o efeito das sementes sobre a manutenção e remissão da colite ulcerativa. Após 12 meses, a taxa de falha na manutenção da remissão foi de 40% para o grupo que recebeu apenas *P. ovata*, 35% no grupo que recebeu mesalamina e 30% no grupo que recebeu a associação, indicando uma probabilidade de remissão semelhante entre todos os grupos. Também foi realizado um estudo ecológico na Espanha, englobando todas suas províncias, durante o período de 1995 - 2000. Neste comparou-se o consumo de *P. ovata* à mortalidade por câncer colorretal, considerando idade e sexo. Demonstrou-se uma tendência de relação entre o consumo de *P. ovata* e menor mortalidade por câncer colorretal (98).

O efeito de *P. ovata* sobre a saciedade e consumo alimentar também foi avaliado. Observou-se que a sensação de estar satisfeito foi maior nos pacientes tratados quando comparado aos controles após 1 h da refeição. O consumo de gordura foi reduzido no grupo tratado quando comparado ao grupo que recebeu apenas água (99). Todavia, o efeito sobre a redução do peso corporal foi bastante controverso. Parte dos estudos demonstrou que o consumo de *Psyllium* não afetou o peso dos pacientes. Porém, quando pacientes obesos foram alvos de estudo, houve uma redução de peso significativa (81). Alguns estudos avaliaram o efeito de *Psyllium* sobre a pressão sanguínea, todavia a maior parte destes não observou efeitos significativos sobre parâmetros relacionados (100).

#### **4.4.3 Fase III**

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### **4.4.4 Fase IV**

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### **4.4.5 Estudos observacionais**

Todos os estudos envolveram a manipulação de sementes por trabalhadores de estabelecimentos de saúde. Através de histórico clínico, prova cutânea e determinação de IgE, em um grupo de 121 trabalhadores, a prevalência no grupo exposto de sensibilização e alergia à *P. ovata* foi de 13,8 e 8,6%, respectivamente. No grupo não exposto, não foi observada sensibilização (101). Em outro estudo com trabalhadores de casas geriátricas, demonstrou-se que houve uma prevalência global de sensibilização de 12,06%, correspondendo a sete trabalhadores. Destes, cinco (8,62%) apresentavam manifestações clínicas (102). Em estudo envolvendo 20 trabalhadores responsáveis pela dispensação das sementes em um hospital, detectou-se que oito deles relataram sintomas que poderiam corresponder à sensibilidade, sendo que cinco efetivamente demonstraram esta sensibilidade (103). Conforme apontado por (104), proteínas presentes no endosperma e no embrião da semente são alergênicos, mas o colóide hidrofílico obtido da testa não possui estas proteínas. Em um estudo de Balbino e Dias (2010) (105) em que notificações de farmacovigilância junto à ANVISA e relatos de efeitos adversos na literatura foram avaliados, observou-se uma notificação de inefetividade. Existem relatos de flatulência e dor abdominal e, raramente, de reações alérgicas.

### **4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO**

O principal produto de *P. ovata* alvo de estudos é a testa das sementes. Esta droga vegetal apresentou ação principalmente sobre a redução dos níveis de colesterol total e LDL em pacientes hipercolesterolêmicos, bem como efeito sobre o amolecimento das fezes e aumento da defecação diária em pacientes constipados.

#### **4.5.1 Vias de Administração**

Uso oral.

#### **4.5.2 Dose Diária**

As doses variaram de 3 g a 30 g/ dia.

#### **4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)**

Uso de 1 a 3 vezes ao dia.

#### **4.5.4 Período de Utilização**

Nos estudos, variou de 1 semana a 3 meses. Sugere-se que o medicamento fitoterápico deve ser utilizado por, pelo menos, 14 dias (106).

#### **4.5.5 Contra Indicações**

O uso não é indicado para pacientes que tenham hipersensibilidade à *P. ovata*. Pacientes com constrictões no trato gastrointestinal de qualquer natureza devem evitar o uso. Além disto, pacientes com dificuldade de controlar diabetes mellitus não devem fazer uso (21).

#### **4.5.6 Grupos de Risco**

Sugere-se o uso com cautela por mulheres grávidas, visto que há indicativo de que as sementes e sua testa possam ser utilizadas popularmente como abortivas (43).

#### **4.5.7 Precauções de Uso**

Eventualmente, a manipulação pode desencadear sensibilização e reações alérgicas. Por tal motivo, o pó deve ser retirado da embalagem com auxílio de uma colher e não vertido diretamente sobre o recipiente que receberá o produto. Alternativamente, o líquido (suco ou água) pode ser vertido vagarosamente sobre o pó ou ainda o pó pode ser imerso no líquido através de uma colher com fechamento. O ambiente de manipulação deve ser bem ventilado e/ou utilizar uma máscara de proteção. Consumir com uma grande quantidade de água (107).

#### **4.5.8 Efeitos Adversos Relatados**

Relatos de flatulência e dores abdominais. Se as sementes forem consumidas sem hidratação, podem causar irritação gástrica, inflamação, obstrução mecânica e constipação (11). Hipersensibilidade também foi relatada (21, 107).

#### **4.5.9 Interações Medicamentosas**

#### *4.5.9.1 Descritas*

Demonstrou diminuir as concentrações de lítio (108) e carbamazepina (107). A absorção de outros medicamentos pode ser retardada. Por este motivo, outros medicamentos devem ser consumidos de 30 a 120 min antes ou após o consumo de *P. ovata* (21, 107).

#### *4.5.9.2 Potenciais*

Foi demonstrado em coelhos, um aumento na concentração de levodopa absorvida e com eliminação mais lenta, quando em uso concomitante de Psyllium (109). Também, *P. ovata* reduziu a extensão de etinilestradiol absorvido em coelhos (110). Já em outro estudo com coelhos (111) foi observado que a absorção de etinilestradiol aumentou levemente, porém com taxa de absorção mais lenta.

### **4.5.10 Informações de Superdosagem**

#### *4.5.10.1 Descrição do quadro clínico*

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### *4.5.10.2 Ações a serem tomadas*

Informação não descrita nas referências consultadas.

## 5 INFORMAÇÕES GERAIS

### 5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

Pó para preparações extemporâneas, granulados, produtos alimentícios enriquecidos, como cereais matinais e biscoitos.

### 5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Os produtos atualmente registrados na ANVISA encontram-se listados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Produtos com registro válido na ANVISA.

<b>Produto</b>	<b>Parte da Planta</b>	<b>Deferimento</b>	<b>Validade</b>
Plantacil	Testa da semente	18/06/2012	11/2015
Fibralin	Testa da semente	02/04/2012	04/2017
Plantaben	Testa da semente	24/10/2011	12/2015
Plantalyve	Não disponível	09/03/2011	02/2016
Fibrems	Testa da semente	06/09/2010	07/2015
Plantare	Não disponível	06/09/2010	07/2015
Fibirax Plant	Não disponível	12/07/2010	07/2015
Metamucil	Testa da semente	22/02/2010	02/2015
Povata	Testa da semente	16/11/2009	04/2014
Plantago Vitamed	Não disponível	05/10/2009	10/2014

### 5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Armazenar em lugares frescos, não expondo a altas temperaturas.

### 5.4 ROTULAGEM

Informação não descrita nas referências consultadas.

### 5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

USP (2012) (18), Farmacopeia Britânica (2009) (19), Monografias da OMS (1999, 2007) (107, 112).

## 5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

As patentes nacionais e internacionais encontradas na literatura pesquisada estão citadas na tabela 2.

**Tabela 2.** Patentes solicitadas para a espécie vegetal *Plantago ovata*.

<b>Brasil – Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)</b>		
<b>Registro</b>	<b>Data</b>	<b>Título</b>
PI 0110572-8 A2	10/05/2001	Irradiação de Ispagula
<b>Internacional – World International Property Organization (WIPO)</b>		
<b>Registro</b>	<b>Data</b>	<b>Título</b>
WO/2007/131687	22/11/2007	Pharmaceutical composition comprising <i>Plantago ovata</i> and its use in the treatment of Parkinson's Disease
0478837	08/04/1992	Lactulose preparation and its manufacturing process
WO/2010/003805	14/01/2010	Novel therapeutic use of a pharmaceutical composition for the reduction of the number of aberrant crypt foci and for the prevention of colon cancer
2292345	01/03/2008	Uso, composicion y preparacion farmaceutica de <i>Plantago ovata</i>
1273302	08/01/2003	A composition for weight loss and obesity control
WO/2001/085190	15/11/2001	Irradiation of ispaghula
1286681	05/03/2003	
20030156972	21/08/2003	
2407743	15/11/2001	
1427724	02/07/2003	
PI0110572	01/04/2003	
WO/1985/001441	11/04/1985	Preparation for rehydrating monogastric animals, including human beings, suffering from diarrhoea and use thereof
0160015	06/11/1985	
1259913	26/09/1989	
2050946	08/03/1992	Use of polysaccharides in preparations for wound treatment
5204103	20/04/1993	
0474282	11/03/1992	
2063440	01/01/1995	
20050202038	15/09/2005	Composition and method for minimizing residual fecal matter in the perianal area
20100098826	22/04/2010	Polysaccharide thickener-containing dietary fiber composition
2087798	12/08/2009	



2665888	10/04/2008	
2008086254	17/04/2008	
WO/2008/041375	10/04/2008	
1020100036954	08/04/2010	Therapeutic agent for constipation containing <i>Plantago ovata</i> spornioderm and a method for manufacturing the same
2008120719	29/05/2008	Purgative
2179789	16/01/2003	Una composicion para la perdida de peso y el control de la obesidad
2010106008	13/05/2010	Therapeutic agent for constipation and method of manufacturing the same
2316313	01/04/2009	Nuevo uso terapeutico de una composicion farmaceutica para la prevencion y el tratamiento del sindrome metabolico
101238893	13/08/2008	High edible fibre chickpea nutritive powder and preparation and application thereof
2005330198	02/12/2005	Psyllium seed gum
2005272408	06/10/2005	Laxative
2001199894	24/07/2001	
5130009	27/02/2002	Composiciones farmacêuticas
2001220352	14/08/2001	Cathartic medicine
2001086956	03/04/2001	Granules containing edible fibers, and method for producing the same
11240841	07/09/1999	Inhibitor of hypertension
8706031	01/06/1987	Un procedimiento para la preparacion de una composicion gastrointestinal de llanten y pectina

#### Internacional – European Patent Register (EPO)

Registro	Data	Título
WO2007EP04107	22/11/2007	Pharmaceutical composition comprising <i>Plantago ovata</i> and its use in the treatment of Parkinson's Disease

#### Internacional – Japan Patent Office (JPO)

Registro	Data	Título
2013 - 079199	02/05/2013	Constipation-improving drug
2010-106008	13/05/2010	herapeutic agent for constipation and method of manufacturing the same
2008-120719	29/05/2008	Purgative
2008-086254	17/04/2008	Polysaccharide thickener-containing dietary fiber composition

2005-330198	02/12/2005	Psyllium seed gum
2005-272408	06/10/2005	Laxative
2001-220352	14/08/2001	Cathartic medicine
2001-199894	24/07/2001	Laxative
2001-086956	03/04/2001	Granules containing edible fibers, and method for producing the same
07-242557	19/09/1995	Evacuant composition containing lactic acid bacterium
07-173068	11/07/1995	Laxative composition containing lactobacillus
04-226656	17/08/1992	Use of polysaccharides for wound-healing preparation healing
04-036173	06/02/1992	Functional powdery beverage
03-190821	20/08/1991	Granular laxative composition
03-052819	07/03/1991	Laxative composition
63-264534	01/11/1988	
02-069160	08/03/1990	Gastrointestinal tube protecting and inorganic substance adsorption promoting composition
64-090134	06/04/1989	Laxative composition
64-090130	06/04/1989	Laxative composition and production thereof
63-079575	09/04/1988	Dietary fiber-containing food
61-134319	21/06/1986	Easily water-dispersible seed skin of <i>Plantago ovate</i>

---

## 5.7 DIVERSOS

Informação não descrita nas referências consultadas.

## REFERÊNCIAS

1. Missouri Botanical Garden [Internet]. Missouri Botanical Garden. 2013 [acesso em 18 de fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://www.tropicos.org>.
2. The International Plant Names Index [Internet]. The Royal Botanical Gardens, Kew, The Harvard University Herbaria, and Australian National Herbarium. 2013 [acesso em 18 de fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://www.ipni.org>.
3. Uehleke B, Ortiz M, Stange R. Cholesterol reduction using psyllium husks - Do gastrointestinal adverse effects limit compliance? Results of a specific observational study. *Phytomedicine*. 2008;15(3):153-9.
4. Zaman V, Manzoor SM, Zaki M, Aziz N, Gilani AUH. The presence of antiamebic constituents in psyllium husk. *Phytotherapy Research*. 2002;16(1):78-9.
5. Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde. 2013 [acesso em 18 de fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://www.decs.bvs.br>.
6. Medical Subject Headings [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2013 [acesso em 18 de fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
7. Basumallik AK. Erratum: Changes in serum lipid profile in atherosclerotic rats on feeding guava pulp and isabgol (*Plantago ovata* Forsk.) powder (*Pathophysiology* 1 (1994) 113-116). *Pathophysiology*. 1994;1(4):283.
8. Kawatra A, Kapoor AC, Sehgal S. Hypocholesterolemic effect of Isabgol husk in overweight adults. *Nutrition Research*. 1990;10(10):1177-82.
9. Rezaeipoor R, Saeidnia S, Kamalinejad M. The effect of *Plantago ovata* on humoral immune responses in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;72(1-2):283-6.

10. Rahmatullah M, Haque ME, Mondol MRK, Mandal A, Azad MAZ, Seraj S, et al. Medicinal plants of the hodi: A disappearing tribe of bangladesh. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011;17(12):1103-8.
11. Dhar MK, Kaul S, Sareen S, Koul AK. *Plantago ovata*: Genetic diversity, cultivation, utilization and chemistry. *Plant Genetic Resources: Characterisation and Utilisation*. 2005;3(2):252-63.
12. Gilani AUH, Aziz N, Khan MA, Khan S, Zaman V. Laxative effect of ispaghula: Physical or chemical effect? *Phytotherapy Research*. 1998;12(SUPPL. 1):S63-S5.
13. Hannan JMA, Ali L, Khaleque J, Akhter M, Flatt PR, Abdel-Wahab YHA. Aqueous extracts of husks of *Plantago ovata* reduce hyperglycaemia in type 1 and type 2 diabetes by inhibition of intestinal glucose absorption. *British Journal of Nutrition*. 2006;96(1):131-7.
14. Saghir S, Iqbal MS, Hussain MA, Koschella A, Heinze T. Structure characterization and carboxymethylation of arabinoxylan isolated from *Ispaghula (Plantago ovata)* seed husk. *Carbohydrate Polymers*. 2008;74(2):309-17.
15. Van Craeyveld V, Delcour JA, Courtin CM. Extractability and chemical and enzymic degradation of psyllium (*Plantago ovata* Forsk) seed husk arabinoxylans. *Food Chemistry*. 2009;112(4):812-9.
16. Mehmood MH, Aziz N, Ghayur MN, Gilani AH. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (*Ispaghula*) in constipation and diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(5):1460-71.
17. Shahat AA, Ahmed HH, Hammouda FM, Ghaleb H. Regulation of Obesity and Lipid Disorders by *Foeniculum vulgare* Extracts and *Plantago ovata* in High-fat Diet-induced Obese Rats. *American Journal of Food Technology*. 2012;7(10):622-32.
18. United States of America. *United States Pharmacopeia*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2012. 5089 p.
19. British Pharmacopeia Commission. *British Pharmacopeia*. London: The Stationery Office; 2009. 10952 p.
20. Henriques AT. Comunicação oral. 2014.

21. Bisset NG, Wichtl, M. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. 2<sup>o</sup> ed. ed. Boca Raton: CRC Press; 2011.
22. Shamsa F, Zadeh SR, Shamsa H, Abdi K. A quantitative investigation on some toxic and non-toxic metals in popular medicinal herbs in Iranian market. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2009;8(2):95-9.
23. Van Craeyveld V, Delcour JA, Courtin CM. Ball milling improves extractability and affects molecular properties of psyllium (*Plantago ovata* Forsk) seed husk arabinoxylan. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008;56(23):11306-11.
24. Romero AL, West KL, Zern T, Fernandez ML. The seeds from *Plantago ovata* lower plasma lipids by altering hepatic and bile acid metabolism in guinea pigs. *Journal of Nutrition*. 2002;132(6):1194-8.
25. Romero-Baranzini AL, Rodriguez OG, Yanez-Farias GA, Barron-Hoyos JM, Rayas-Duarte P. Chemical, physicochemical, and nutritional evaluation of plantago (*Plantago ovata* Forsk). *Cereal Chemistry*. 2006;83(4):358-62.
26. Arlian LG, Vyszynski-Moher DL, Lawrence AT, Schrotel KR, Ritz HL. Antigenic and allergenic analysis of psyllium seed components. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1992;89(4):866-76.
27. Kennedy JF, Sandhu JS, Southgate DAT. Structural data for the carbohydrate of ispaghula husk ex *Plantago ovata* forsk. *Carbohydrate Research*. 1979;75(C):265-74.
28. Laidlaw RA, Percival EGV. Studies on seed mucilages. Part III. Examination of a polysaccharide extracted from the seeds of *plantago ovata* forsk. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1949:1600-7.
29. Laidlaw RA, Percival EGV. Studies of seed mucilages. Part V. Examination of a polysaccharide extracted from the seeds of *plantago ovata* forsk by hot water. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1950:528-34.
30. Palanuvej C, Hokputsa S, Tunsaringkarn T, Ruangrunsi N. In vitro glucose entrapment and alpha-glucosidase inhibition of mucilaginous substances from selected Thai medicinal plants. *Scientia Pharmaceutica*. 2009;77(4):837-49.

31. Pollet A, Van Craeyveld V, Van De Wiele T, Verstraete W, Delcour JA, Courtin CM. In vitro fermentation of arabinoxylan oligosaccharides and low molecular mass arabinoxylans with different structural properties from wheat (*Triticum aestivum* L.) bran and psyllium (*Plantago ovata* Forsk) seed husk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012;60(4):946-54.
32. Sandhu JS, Hudson GJ, Kennedy JF. The gel nature and structure of the carbohydrate of ispaghula husk ex *Plantago ovata* Forsk. *Carbohydrate Research*. 1981;93(2):247-59.
33. Asvarujanon P, Ishizuka S, Hara H. Inhibitory effects of psyllium on rat mineral absorption were abolished by reduction of viscosity with partial hydrolysis. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 2004;68(8):1737-42.
34. Motamedi H, Darabpour E, Gholipour M, Seyyed Nejad SM. Antibacterial effect of ethanolic and methanolic extracts of *Plantago ovata* and *Oliveria decumbens* endemic in Iran against some pathogenic bacteria. *International Journal of Pharmacology*. 2010;6(2):117-22.
35. Nakamura Y, Trosko JE, Chang CC, Upham BL. Psyllium extracts decreased neoplastic phenotypes induced by the Ha-Ras oncogene transfected into a rat liver oval cell line. *Cancer Letters*. 2004;203(1):13-24.
36. Motamedi H, Darabpour E, Gholipour M, Seyyed Nejad SM. In vitro assay for the anti-brucella activity of medicinal plants against tetracycline-resistant *Brucella melitensis*. *Journal of Zhejiang University: Science B*. 2010;11(7):506-11.
37. Jamal S, Ahmad I, Agarwal R, Ahmad M, Osman SM. A novel oxo fatty acid in *Plantago ovata* seed oil. *Phytochemistry*. 1987;26(11):3067-9.
38. Gelpi E, Schneider H, Doctor VM, Tennison J, Oró J. Gas chromatographic-mass spectrometric identifications of the hydrocarbons and fatty acids of *Plantago ovata* seeds. *Phytochemistry*. 1969;8(10):2077-81.
39. Fischer MH, Yu N, Gray GR, Ralph J, Anderson L, Marlett JA. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). *Carbohydrate Research*. 2004;339(11):2009-17.

40. Nishibe S, Kodama A, Noguchi Y, Han Y. Phenolic compounds from seeds of *Plantago ovata* and *P. psyllium*. *Natural Medicines*. 2001;55(5):258-61.
41. Arjmandi BH, Sohn E, Juma S, Murthy SR, Daggy BP. Native and partially hydrolyzed psyllium have comparable effects on cholesterol metabolism in rats. *Journal of Nutrition*. 1997;127(3):463-9.
42. Antosch J, Hadzifejzovic N, Hubbert M, Prenner LN, Donner B, Schram J. Establishment of xylose in *plantago ovata* forssk. as a leading compound for quantification in raw material and finished product. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*. 2010;33(7-8):996-1004.
43. Shah GM, Khan MA, Ahmad M, Zafar M, Khan AA. Observations on antifertility and abortifacient herbal drugs. *African Journal of Biotechnology*. 2009;8(9):1959-64.
44. Mehmood KT, Umer H, Amir S, Qasim K, Khan SS, Ajmal SM, Kashif IM. Documentation of traditional knowledge about uses of medicinal plants found in Kirthar National Park, District Dadu, Sindh, Pakistan. *International Research Journal of Pharmacy*. 2012;3(12):74-8.
45. Abbasi AM, Khan MA, Ahmad M, Zafar M, Khan H, Muhammad N, et al. Medicinal plants used for the treatment of jaundice and hepatitis based on socio-economic documentation. *African Journal of Biotechnology*. 2009;8(8):1643-50.
46. Rifat uz Z, Akhtar MS, Khan MS. In vitro antibacterial screening of *Anethum graveolens* L. fruit, *Cichorium intybus* L. leaf, *Plantago ovata* L. seed husk and *Polygonum viviparum* L. root extracts against *Helicobacter pylori*. *International Journal of Pharmacology*. 2006;2(6):674-7.
47. Sohn VR, Giros A, Xicola RM, Fluvìa L, Grzybowski M, Anguera A, et al. Stool-fermented *Plantago ovata* husk induces apoptosis in colorectal cancer cells independently of molecular phenotype. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(11):1591-602.
48. Grzybowski MN, Sapoznik VR, Xicola RM, Doyle BJ, Grzybowski J, Martinez TI, Anquera A, Llor X. Differential regulation of apoptosis induction by *Plantago ovata* husk in colorectal cancer cells. Induction of TNF- $\alpha$  apoptosis cascade in metastatic cells. *Gastroenterology*. 2009;136(5):A-226.

49. Sapoznik VR, Grzybowski MN, Xicola RM, Doyle BJ, Grzybowski J, Martinez TI, Anguera A, Llor X. Plantago ovata husk regulates cell cycle progression and Wnt signaling pathway crucial elements implicated in colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2009. p. A-226.
50. Leng-Peschlow E. Interference of dietary fibres with gastrointestinal enzymes in vitro. *Digestion*. 1989;44(4):200-10.
51. Mahmood T, Saeed S, Naveed I, Munir F, Raja GK. Assessment of antioxidative activities of extracts from selected Plantago species. *Journal of Medicinal Plant Research*. 2011;5(20):5172-6.
52. Anderson JW, Jones AE, Riddell-Mason S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. *Journal of Nutrition*. 1994;124(1):78-83.
53. Buhman KK, Furumoto EJ, Donkin SS, Story JA. Dietary psyllium increases fecal bile acid excretion, total steroid excretion and bile acid biosynthesis in rats. *Journal of Nutrition*. 1998;128(7):1199-203.
54. Buhman KK, Furumoto EJ, Donkin SS, Story JA. Dietary psyllium increases expression of ileal apical sodium-dependent bile acid transporter mRNA coordinately with dose-responsive changes in bile acid metabolism in rats. *Journal of Nutrition*. 2000;130(9):2137-42.
55. Chan MY, Heng CK. Sequential effects of a high-fiber diet with psyllium husks on the expression levels of hepatic genes and plasma lipids. *Nutrition*. 2008;24(1):57-66.
56. Fang C. Dietary psyllium reverses hypercholesterolemic effect of trans fatty acids in rats. *Nutrition Research*. 2000;20(5):695-705.
57. Fernandez ML, Ruiz LR, Conde AK, Sun DM, Erickson SK, McNamara DJ. Psyllium reduces plasma LDL in guinea pigs by altering hepatic cholesterol homeostasis. *Journal of Lipid Research*. 1995;36(5):1128-38.
58. Galisteo M, Morón R, Rivera L, Romero R, Anguera A, Zarzuelo A. Plantago ovata husks-supplemented diet ameliorates metabolic alterations in obese Zucker rats through



activation of AMP-activated protein kinase. Comparative study with other dietary fibers. *Clinical Nutrition*. 2010;29(2):261-7.

59. Galisteo M, Sánchez M, Vera R, González M, Anguera A, Duarte J, et al. A diet supplemented with husks of *Plantago ovata* reduces the development of endothelial dysfunction, hypertension, and obesity by affecting adiponectin and TNF- $\alpha$  in Zucker rats. *Journal of Nutrition*. 2005;135(10):2399-404.

60. Moreaux SJJ, Nichols JL, Bowman JGP, Hatfield PG. Psyllium Lowers Blood Glucose and Insulin Concentrations in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2011;31(4):160-5.

61. Leng-Peschlow E. *Plantago ovata* seeds as dietary fibre supplement: Physiological and metabolic effects in rats. *British Journal of Nutrition*. 1991;66(2):331-49.

62. Rodríguez-Cabezas ME, Gálvez J, Camuesco D, Lorente MD, Concha A, Martínez-Augustín O, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of dietary fiber (*Plantago ovata* seeds) in HLA-B27 transgenic rats. *Clinical Nutrition*. 2003;22(5):463-71.

63. Rodríguez-Cabezas ME, Gálvez J, Lorente MD, Concha A, Camuesco D, Azzouz S, et al. Dietary fiber down-regulates colonic tumor necrosis factor  $\alpha$  and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitic rats. *Journal of Nutrition*. 2002;132(11):3263-71.

64. Satchithanandam S, Klurfeld DM, Calvert RJ, Cassidy MM. Effects of dietary fibers on gastrointestinal mucin in rats. *Nutrition Research*. 1996;16(7):1163-77.

65. Vassallo EC, Povedano A, Pupo Neto JdA, Paulo FL. The influence of *Plantago ovata* (dietetic fiber) administration on the colonic wall protection in the acetic acid induced inflammatory colitis: An experimental stereologic study in rats. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2007;34(6):385-91.

66. Cheng Y, Ohlsson L, Duan RD. Psyllium and fat in diets differentially affect the activities and expressions of colonic sphingomyelinases and caspase in mice. *British Journal of Nutrition*. 2004;91(5):715-23.

67. Cohen LA, Zhao Z, Zang EA, Wynn TT, Simi B, Rivenson A. Wheat bran and psyllium diets: Effects on N-methylnitrosourea-induced mammary tumorigenesis in F344 rats. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(13):899-907.
68. Abraham ZD, Mehta T. Three-week psyllium-husk supplementation: Effect on plasma cholesterol concentrations, fecal steroid excretion, and carbohydrate absorption in men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1988;47(1):67-74.
69. Sierra M, Garcia JJ, Fernández N, Diez MJ, Calle AP, Sahagún AM, et al. Effects of ispaghula husk and guar gum on postprandial glucose and insulin concentrations in healthy subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2001;55(4):235-43.
70. Rigaud D, Paycha F, Meulemans A, Merrouche M, Mignon M. Effect of psyllium on gastric emptying, hunger feeling and food intake in normal volunteers: A double blind study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1998;52(4):239-45.
71. Marlett JA, Kajs TM, Fischer MH. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(3):784-9.
72. Gelissen IC, Brodie B, Eastwood MA. Effect of *Plantago ovata* (psyllium) husk and seeds on sterol metabolism: Studies in normal and ileostomy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;59(2):395-400.
73. Solà R, Godàs G, Ribalta J, Vallvé JC, Girona J, Anguera A, et al. Effects of soluble fiber (*Plantago ovata* husk) on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in men with ischemic heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(4):1157-63.
74. Miettinen TA, Tarpila S. Serum lipids and cholesterol metabolism during guar gum, *plantago ovata* and high fibre treatments. *Clinica Chimica Acta*. 1989;183(3):253-62.
75. Dennison BA, Levine DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. *Journal of Pediatrics*. 1993;123(1):24-9.

76. Anderson JW, Allgood LD, Turner J, Oeltgen PR, Daggy BP. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70(4):466-73.
77. Ganji V, Kuo J. Serum lipid responses to psyllium fiber: Differences between pre- and post-menopausal, hypercholesterolemic women. *Nutrition Journal*. 2008;7(1).
78. Solà R, Bruckert E, Valls RM, Narejos S, Luque X, Castro-Cabezas M, et al. Soluble fibre (*Plantago ovata* husk) reduces plasma low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, insulin, oxidised LDL and systolic blood pressure in hypercholesterolaemic patients: A randomised trial. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):630-7.
79. Olson BH, Anderson SM, Becker MP, Anderson JW, Hunninghake DB, Jenkins DJA, et al. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: Results of a meta-analysis. *Journal of Nutrition*. 1997;127(10):1973-80.
80. Ribas SA. *Investigação do efeito terapêutico do Psyllium sobre a dislipidemia infanto-juvenil*: Universidade Federal do Para; 2011.
81. Pal S, Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors. *Obesity Reviews*. 2012;13(11):1034-47.
82. Ziai SA, Larijani B, Fakhrzadeh H, Dastpak A, Bandarian F, Rezai A, et al. Study of Psyllium (*Plantago ovata* L.) effects on diabetes and lipidemia in the Iranian type II diabetic patients. *Journal of Medicinal Plants*. 2004;3(12):41-50.
83. Ziai SA, Larijani B, Akhoondzadeh S, Fakhrzadeh H, Dastpak A, Bandarian F, et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;102(2):202-7.
84. Moreno LA, Tresaco B, Bueno G, Fleta J, Rodríguez G, Garagorri JM, et al. Psyllium fibre and the metabolic control of obese children and adolescents. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2003;59(3):235-42.

85. Jarjis HA, Blackburn NA, Redfern JS, Read NW. The effect of ispaghula (Fybogel and Metamucil) and guar gum on glucose tolerance in man. *British Journal of Nutrition*. 1984;51(3):371-8.
86. Tomás-Ridocci M, Añón R, Mínguez M, Zaragoza A, Ballester J, Benages A. The efficacy of *Plantago ovata* as a regulator of intestinal transit. A double-blind study compared to placebo. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 1992;82(1):17-22.
87. Voderholzer WA, Schatke W, Mühlendorfer BE, Klauser AG, Birkner B, Müller-Lissner SA. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *American Journal of Gastroenterology*. 1997;92(1):95-8.
88. Chaplin MF, Chaudhury S, Dettmar PW, Sykes J, Shaw AD, Davies GJ. Effect of ispaghula husk on the faecal output of bile acids in healthy volunteers. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2000;72(5):283-92.
89. Block LH. Management of constipation with a refined psyllium combined with dextrose. *American Journal of Digestive Diseases*. 1947;14(2):64-74.
90. McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, Diersing PS, Miner PB, Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1998;12(5):491-7.
91. Pucciani F, Raggioli M, Ringressi MN. Usefulness of psyllium in rehabilitation of obstructed defecation. *Techniques in Coloproctology*. 2011;15(4):377-83.
92. Crocetti. D. V, F., La Torre, V., Orsi, E., De Anna, L., La Torre, F. Psyllium fiber food supplement in the management of stoma patients: results of a comparative prospective study. *Techniques in Coloproctology*. 2013;DOI 10.1007/s10151-013-0983-1.
93. Marteau P, Flourié B, Cherbut C, Corrèze JL, Pellier P, Seylaz J, et al. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. *Gut*. 1994;35(12):1747-52.
94. Perez-Miranda M, Gomez-Cedenilla A, León-Colombo T, Pajares J, Mate-Jimenez J. Effect of fiber supplements on internal bleeding hemorrhoids. *Hepato-Gastroenterology*. 1996;43(12):1504-7.

95. Kecmanović D, Pavlov M, Ceranić M, Sepetkovski A, Kovacević P, Stamenković A, et al. *Plantago ovata* (Laxomucil) after hemorrhoidectomy. *Acta Chirurgica Iugoslavica*. 2004;51(3):121-3.
96. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS, Kerkez MD, Rankovic VI, Masirevic VP. Bulk agent *Plantago ovata* after Milligan-Morgan hemorrhoidectomy with Ligasure™. *Phytotherapy Research*. 2006;20(8):655-8.
97. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sâncz-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (Dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(2):427-33.
98. López JC, Villanueva R, Martínez-Hernández D, Albaladejo R, Regidor E, Calle ME. *Plantago ovata* consumption and colorectal mortality in Spain, 1995-2000. *Journal of Epidemiology*. 2009;19(4):206-11.
99. Turnbull WH, Thomas HG. The effect of a *Plantago ovata* seed containing preparation on appetite variables, nutrient and energy intake. *International Journal of Obesity*. 1995;19(5):338-42.
100. Pal S, Khossousi A, Binns C, Dhaliwal S, Radavelli-Bagatini S. The effects of 12-week psyllium fibre supplementation or healthy diet on blood pressure and arterial stiffness in overweight and obese individuals. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(5):725-34.
101. Bernedo N, García M, Gastaminza G, Fernández E, Bartolomé B, Algorta J, et al. Allergy to laxative compound (*Plantago ovata* seed) among health care professionals. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2008;18(3):181-9.
102. Bernedo N, González I, Fernández E, Gastaminza G, Audicana MT, Muñoz D. *Plantago ovata* allergy: Prevalence study among health care personnel. *Alergología e Inmunología Clínica*. 2002;17(2):119-20.
103. Machado L, Zetterström O, Fagerberg E. Occupational allergy in nurses to a bulk laxative. *Allergy*. 1979;34(1):51-5.

104. Hoffman DJ, Lewis JP. Psyllium: Keeping this boon for patients from becoming a bane for providers. *Journal of Family Practice*. 2006;55(9):770-2.
105. Balbino EE, Dias MF. Pharmacovigilance: A step towards the rational use of herbs and herbal medicines. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2010;20(6):992-1000.
106. Emmanuel AV, Tack J, Quigley EM, Talley NJ. Pharmacological management of constipation. *Neurogastroenterology and Motility*. 2009;21(Suppl. 2):41-54.
107. Organização Mundial da Saúde. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2007.
108. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000;355(9198):134-8.
109. Jose-Diez M, Garcia, J. J., Prieto, C., Fernandez, N., Sahagun, A., Sierra, M. The hydrosoluble fiber *Plantago ovata* husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration. *Journal of Neurological Sciences*. 2008;271:15-20.
110. Fernández N, Diez MJ, Terán MT, García JJ, Calle AP, Sierra M. Influence of two commercial fibers in the pharmacokinetics of ethinylestradiol in rabbits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998;286(2):870-4.
111. García JJ, Fernández N, Diez MJ, Sahagún A, González A, Alonso ML, et al. Influence of two dietary fibers in the oral bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ethinyloestradiol. *Contraception*. 2000;62(5):253-7.
112. Organização Mundial da Saúde. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 1999.