

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Informações Sistematizadas  
da Relação Nacional de

# PLANTAS MEDICINAIS

DE INTERESSE AO SUS



*PLANTAGO OVATA FORSSK.  
PLANTAGINACEAE – PSYLLIUM*

Brasília – DF  
2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos



Informações Sistematizadas  
da Relação Nacional de

# PLANTAS MEDICINAIS

## DE INTERESSE AO SUS



*PLANTAGO OVATA FORSSK.  
PLANTAGINACEAE – PSYLLIUM*

Brasília – DF  
2020

2020 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: [www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs). O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde pode ser acessado na página: <http://editora.saude.gov.br>.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – versão eletrônica

*Elaboração, distribuição e informações:*  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação  
e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Assistência Farmacêutica e  
Insumos Estratégicos  
Coordenação-Geral de Assistência  
Farmacêutica Básica  
Esplanada dos Ministérios, bloco G,  
Edifício Sede, sobreloja  
CEP: 70058-900 – Brasília/DF  
Tels.: (61) 3315-7881 / 3315-8816  
Site: [www.saude.gov.br/fitoterapicos](http://www.saude.gov.br/fitoterapicos)  
E-mail: [fitodaf@saude.gov.br](mailto:fitodaf@saude.gov.br)

*Coordenação do trabalho:*  
Benilson Beloti Barreto  
Clarissa Giesel Heldwein  
Daniel César Nunes Cardoso  
Katia Regina Torres  
Letícia Mendes Ricardo

*Elaboração:*  
Amélia T. Henriques  
Luiz Carlos Klein-Júnior

*Política e Programa Nacional de Plantas  
Medicinais e Fitoterápicos*  
*Equipe Ministério da Saúde:*  
Benilson Beloti Barreto  
Daniel César Nunes Cardoso  
Daniella Magalhães de Carrara Grillo  
Ediane de Assis Bastos  
Katia Regina Torres  
Sandra de Castro Barros  
Sônia Mara Linhares de Almeida

*Editora responsável:*  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria-Executiva  
Subsecretaria de Assuntos Administrativos  
Coordenação-Geral de Documentação e Informação  
Coordenação de Gestão Editorial  
SIA, Trecho 4, lotes 540/610  
CEP: 71200-040 – Brasília/DF  
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794  
Site: <http://editora.saude.gov.br>  
E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)

*Equipe editorial:*  
Normalização: Delano de Aquino Silva  
Revisão: Khamila Silva  
Capa, projeto gráfico e diagramação: Renato Carvalho

#### Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.  
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS : *Plantago ovata* Forssk. *Plantaginaceae* – *Psyllium* [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020.  
64 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes\\_sistematizadas\\_relacao\\_plantago\\_psyllium.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_plantago_psyllium.pdf)  
ISBN 978-85-334-2825-6

1. *Psyllium*. 2. Plantas medicinais e fitoterápicos. 3. Sistema Único de Saúde (SUS). I. Título.

CDU 633.88

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0021

*Título para indexação:*  
Systematized Information on the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS: *Plantago ovata* Forssk.  
*Plantaginaceae* – *Psyllium*

## LISTA DE ILUSTRAÇÃO

|                                                                                   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>Figura 1</b> – A) Exsicata e B) sementes de <i>Plantago ovata</i> Forssk ..... | 9 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---|

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1</b> – Produtos com registro válido na Anvisa.....                             | 47 |
| <b>Quadro 2</b> – Patentes solicitadas para a espécie vegetal <i>Plantago ovata</i> ..... | 48 |

# LISTA DE ABREVIÇÕES

|            |                                                                                                          |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| °C         | Grau Celsius                                                                                             |
| µl         | Microlitro                                                                                               |
| µm         | Micrômetro                                                                                               |
| Acetil-CoA | Acetilcoenzima                                                                                           |
| Acat       | Acil-coenzima A: colesterol aciltransferase                                                              |
| AMPK       | Proteína quinase ativada por AMP                                                                         |
| Anvisa     | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                                                 |
| Apo        | Apolipoproteína                                                                                          |
| CBM        | Concentração Bactericida Mínima                                                                          |
| CCD        | Cromatografia em Camada Delgada                                                                          |
| CETP       | Proteína de transferência de colesterol esterificado                                                     |
| CG-EM      | Cromatografia a Gás Acoplada a Espectrômetro de Massas                                                   |
| CIM        | Concentração Inibitória Mínima                                                                           |
| DPPH       | Radical 2,2-difenil -1-picrilhidrazil                                                                    |
| DPR        | Desvio Padrão Relativo                                                                                   |
| DR5        | <i>Death receptor 5</i>                                                                                  |
| EPO        | <i>European Patent Office</i>                                                                            |
| ERK        | <i>Extracellular Signal-Regulated Kinase</i> (proteínas quinases reguladas por estímulos extracelulares) |
| Fasn       | Ácido graxo sintase                                                                                      |
| GJIC       | <i>Gap junctional intercellular communication</i>                                                        |
| g          | Gramma                                                                                                   |
| h          | Hora                                                                                                     |
| HCl        | Ácido clorídrico                                                                                         |
| HDL        | Lipoproteína de alta densidade                                                                           |
| HMG-CoA    | 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A                                                                    |
| IgE        | Imunoglobulina E                                                                                         |
| IL         | Interleucina                                                                                             |
| IN         | Instrução normativa                                                                                      |
| Inpi       | Instituto Nacional de Propriedade Industrial                                                             |
| JPO        | <i>Japan Patent Office</i>                                                                               |
| kg         | Quilograma                                                                                               |
| LCAT       | Lecitina-colesterol aciltransferase                                                                      |
| LDL        | Lipoproteína de baixa densidade                                                                          |
| L-NAME     | N-Nitroarginina metil ester                                                                              |
| m          | Massa                                                                                                    |
| M          | Molar                                                                                                    |
| mg         | Miligrama                                                                                                |
| min        | Minuto                                                                                                   |
| mL         | Mililitro                                                                                                |
| mm         | Milímetro                                                                                                |
| mPa.s      | Milipascal segundo                                                                                       |
| N          | Normal                                                                                                   |
| NaOH       | Hidróxido de sódio                                                                                       |
| n          | Número amostral                                                                                          |
| nm         | Nanômetro                                                                                                |
| OMS        | Organização Mundial da Saúde                                                                             |
| p          | Probabilidade de significância                                                                           |
| PCR        | Reação em cadeia de polimerase                                                                           |
| ppm        | Partes por milhão                                                                                        |
| PSH        | Parâmetro de Solubilidade de Hansen                                                                      |
| R          | Reagente                                                                                                 |
| Ras        | <i>Rat Sarcoma virus</i>                                                                                 |
| RDC        | Resolução da Diretoria Colegiada                                                                         |
| Rf         | Fator de retenção                                                                                        |
| TNBS       | Ácido 2,4,6-trinitrobenzenesulfônico                                                                     |
| TNF-α      | Fator de necrose tumoral alfa                                                                            |
| UFC        | Unidade formadora de colônia                                                                             |
| USP        | <i>United States Pharmacopeia</i>                                                                        |
| VLDL       | Lipoproteína de muito baixa densidade                                                                    |
| WIPO       | <i>World Intellectual Property Organization</i>                                                          |
| v          | Volume                                                                                                   |
| V          | Volume                                                                                                   |

# SUMÁRIO

|                                                                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 IDENTIFICAÇÃO .....</b>                                                                                     | <b>8</b>  |
| 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA.....                                                                                   | 9         |
| 1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA.....                                                                                      | 9         |
| 1.3 FAMÍLIA .....                                                                                                | 9         |
| 1.4 FOTO DA PLANTA .....                                                                                         | 9         |
| 1.5 NOMENCLATURA POPULAR .....                                                                                   | 10        |
| 1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA .....                                                                                | 10        |
| 1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS .....                                    | 10        |
| <b>2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS .....</b>                                                                             | <b>12</b> |
| 2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL .....                                                                        | 13        |
| 2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA .....                                                    | 13        |
| 2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA .....                                                    | 14        |
| 2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES<br>QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES ..... | 15        |
| <b>3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE.....</b>                                                             | <b>16</b> |
| 3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL.....                                                                         | 17        |
| 3.1.1 Caracteres organolépticos.....                                                                             | 17        |
| 3.1.2 Requisitos de pureza .....                                                                                 | 17        |
| 3.1.3 Granulometria .....                                                                                        | 18        |
| 3.1.4 Prospeção fitoquímica.....                                                                                 | 18        |
| 3.1.5 Testes físico-químicos .....                                                                               | 19        |
| 3.1.6 Testes de identificação.....                                                                               | 19        |
| 3.1.7 Testes de quantificação.....                                                                               | 20        |
| 3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade .....                                                | 20        |
| 3.2 DERIVADO VEGETAL .....                                                                                       | 20        |
| 3.2.1 Descrição .....                                                                                            | 20        |
| 3.2.2 Método de obtenção .....                                                                                   | 21        |
| 3.2.3 Caracteres organolépticos.....                                                                             | 22        |
| 3.2.4 Requisitos de pureza .....                                                                                 | 22        |
| 3.2.5 Testes físico-químicos .....                                                                               | 22        |
| 3.2.6 Prospeção fitoquímica.....                                                                                 | 22        |
| 3.2.7 Testes de identificação.....                                                                               | 23        |
| 3.2.8 Testes de quantificação.....                                                                               | 23        |
| 3.3 PRODUTO FINAL .....                                                                                          | 24        |
| 3.3.1 Forma farmacêutica .....                                                                                   | 24        |
| 3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica.....                                                             | 24        |
| 3.3.3 Requisitos de pureza .....                                                                                 | 24        |

|          |                                                                   |           |
|----------|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.4    | Resíduos químicos.....                                            | 25        |
| 3.3.5    | Prospecção fitoquímica.....                                       | 25        |
| 3.3.6    | Testes de identificação.....                                      | 25        |
| 3.3.7    | Testes de quantificação.....                                      | 25        |
| <b>4</b> | <b>INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA .....</b>                  | <b>26</b> |
| 4.1      | USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS.....                             | 27        |
| 4.2      | PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS.....                | 27        |
| 4.3      | ENSAIOS NÃO CLÍNICOS.....                                         | 27        |
| 4.3.1    | Ensaio toxicológico .....                                         | 27        |
| 4.3.2    | Ensaio farmacológico.....                                         | 28        |
| 4.4      | ESTUDOS CLÍNICOS .....                                            | 37        |
| 4.4.1    | Fase I.....                                                       | 37        |
| 4.4.2    | Fase II.....                                                      | 38        |
| 4.4.3    | Fase III.....                                                     | 43        |
| 4.4.4    | Fase IV.....                                                      | 43        |
| 4.4.5    | Estudos observacionais .....                                      | 43        |
| 4.5      | RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO..... | 44        |
| 4.5.1    | Vias de administração.....                                        | 44        |
| 4.5.2    | Dose diária.....                                                  | 44        |
| 4.5.3    | Posologia (dose e intervalo) .....                                | 44        |
| 4.5.4    | Período de utilização .....                                       | 44        |
| 4.5.5    | Contraindicações .....                                            | 44        |
| 4.5.6    | Grupos de risco .....                                             | 44        |
| 4.5.7    | Precauções de uso .....                                           | 45        |
| 4.5.8    | Efeitos adversos relatados.....                                   | 45        |
| 4.5.9    | Interações medicamentosas.....                                    | 45        |
| 4.5.10   | Informações de superdosagem.....                                  | 45        |
| <b>5</b> | <b>INFORMAÇÕES GERAIS .....</b>                                   | <b>46</b> |
| 5.1      | FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA .....  | 47        |
| 5.2      | PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS..... | 47        |
| 5.3      | EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO .....                                   | 47        |
| 5.4      | ROTULAGEM.....                                                    | 47        |
| 5.5      | MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS .....           | 48        |
| 5.6      | PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL.....                  | 48        |
| 5.7      | DIVERSOS .....                                                    | 51        |
|          | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                          | <b>52</b> |





1

**IDENTIFICAÇÃO**

## ■ 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

*Plantago ovata* Forssk.<sup>1,3</sup>

## ■ 1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

*Plantago ispaghula* Roxb. ex Fleming.<sup>1,3-5</sup>

## ■ 1.3 FAMÍLIA

*Plantaginaceae* Juss.<sup>1,2</sup>

## ■ 1.4 FOTO DA PLANTA

Figura 1 – A) Exsicata e B) sementes de *Plantago ovata* Forssk<sup>6,7</sup>



## ■ 1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Diversos nomes são encontrados na literatura, tanto para a planta quanto para partes específicas dela. Os principais descritos foram *psyllium*,<sup>3,8,9</sup> *psillium*, *psílio*,<sup>8</sup> *ispaghule*, *ispaghula*,<sup>3,9</sup> *isabgol*,<sup>3,10,11</sup> *plantin*,<sup>12</sup> *yusubgul*.<sup>13</sup>

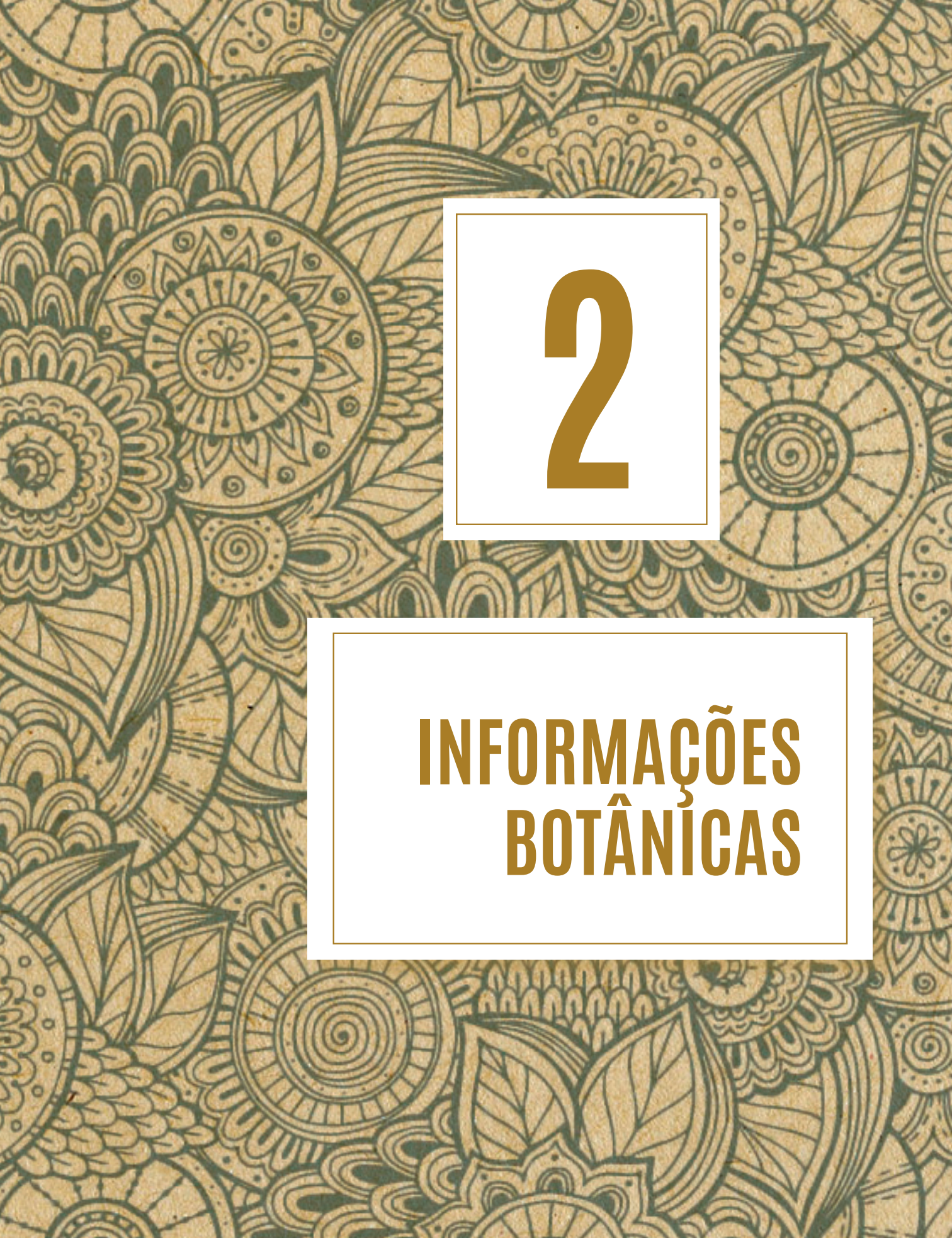
## ■ 1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A espécie é originária do oeste da Ásia.<sup>14</sup> Distribui-se principalmente na Índia, Irã, norte da África, Paquistão, Bangladesh, sendo exótica no Brasil,<sup>13,15-19</sup> além de naturalizada em outros países do Hemisfério Norte.<sup>1</sup>

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

*Plantago afra* L. (sin. *Plantago psyllium* L. e *Plantago cynops* L.), *Plantago indica* L. (sin. *Plantago arenaria* Waldst. & Kit.)<sup>1,20</sup> e *Plantago asiatica* L.<sup>3</sup>





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* Forssk. são farmacógenos. Em compêndios oficiais, monografias de ambas as partes são apresentadas. A USP<sup>21</sup> apresenta monografia para "*Plantago Seed*" (tradução literal: sementes de *Plantago*), definida como sementes limpas e secas de *Plantago ovata* Forssk., *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 a seguir) seca e limpa das sementes de *Plantago ovata* ou *Plantago arenaria* (*Plantago psyllium*). Já na *Farmacopeia Britânica*,<sup>22</sup> a *Ispaghula Husk* (tradução literal: casca de ispaghula) é definida como a epiderme e as 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.<sup>23</sup> 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 se referir às 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 das sementes, o tegumento da semente desenvolve-se 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.<sup>21,22</sup>

## ■ 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 rompimento radial e sobre as paredes exteriores depositam-se camadas de mucilagem. Esse intumescimento ocorre principalmente na direção radial. A mucilagem das células epidérmicas colore-se 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 melhores 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 lático 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.<sup>21,22</sup>

Já quando a testa é reduzida a pó, as características principais na presença de reagente lático 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 à 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.<sup>21,22</sup>

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

*Plantago psyllium* e *Plantago indica* (*Plantago arenaria*).<sup>20</sup> Algumas vezes sementes de outras espécies de *Plantago* podem ser detectadas, como *P. major* L. e *P. media* L.<sup>24</sup>

The background of the entire page is a dense, intricate mandala pattern. It features a variety of geometric and organic shapes, including circles, triangles, and leaf-like motifs, all rendered in a dark brown or black line-art style on a light tan or beige background. The pattern is highly detailed and covers the entire surface.

3

**CARACTERIZAÇÃO  
E 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.<sup>3,21</sup>

### 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,<sup>21</sup> deve-se transferir 99 a 101 g de testa para um béquer de 1.000 mL. Adicionar 800 mL de tricloroetileno à temperatura de 24°C-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 3h. 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<sup>21</sup> determina que se devem 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, deixar um período em repouso. O material deverá ser novamente filtrado e o papel com o retido deverá ser examinado em microscópio com aumento de 30x. Aceitam-se 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<sup>21</sup> estabelece que o limite de contagem combinada total de mofo e leveduras não deve ultrapassar 1.000 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 2h.<sup>22</sup> Para a testa, a USP<sup>21</sup> estipula um limite de 12,0% de água, assim como a *Farmacopeia Britânica*.<sup>22</sup>

### 3.1.2.4 Metal pesado

A USP<sup>21</sup> estipula um limite de 2 ppm utilizando 10 g de amostra de testa. De acordo com Shamsa e colaboradores,<sup>25</sup> 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%,<sup>21,22</sup> respectivamente. De acordo com Van Craeyveld e colaboradores,<sup>18,26</sup> 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,<sup>26</sup> foi observada uma granulometria de 160,9 µm para amostras da testa das sementes.

## 3.1.4 Prospecção fitoquímica

Conforme Van Craeyveld e colaboradores,<sup>18,26</sup> 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<sup>27</sup> observaram 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<sup>28</sup> descreveram 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*,<sup>22</sup> deve-se proceder uma Cromatografia em Camada Delgada (CCD) 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 pequena quantidade de água e diluir para 10 mL com metanol.

*Solução referência (c)*: dissolver 10 mg de galactose em 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<sup>21</sup> 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 24h. Após 12h 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 transferidas 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 8h. Deixar o material sedimentar por 16h 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,<sup>17,18,26,29-35</sup> alcoólicos,<sup>36-39</sup> hidroalcoólicos,<sup>5,15,37,39</sup> e orgânicos.<sup>40,41</sup> Em alguns casos, a droga vegetal foi previamente tratada com ácido ou base visando a 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,<sup>5,15,17,30-33,35-39</sup> maceração dinâmica<sup>18,26,29,34,42</sup> e Soxhlet.<sup>40,41</sup> Em diversos casos, visando à obtenção de frações enriquecidas em determinados constituintes, métodos mais complexos foram utilizados. Em Asvarujanon e colaboradores,<sup>36</sup> a testa foi hidrolisada com HCl 0,05 M à temperatura ambiente ou com 0,5 M a 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 o 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.<sup>42</sup>

Para verificar o efeito de diferentes frações da testa sobre fermentação *in vitro*, Pollet e colaboradores<sup>34</sup> 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 16h 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 30 min, 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 a 90°C pH 2,8 e a segunda a 90°C pH 2,6.

Finalmente, Van Craeyveld e colaboradores<sup>18</sup> 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°C-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-se 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<sup>33</sup> 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 ressuscitado, 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 1.575 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 as 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.<sup>42</sup> Kennedy e colaboradores<sup>30</sup> 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<sup>17</sup> obtiveram um arabinoxilano com 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<sup>35</sup> identificaram D-xilose, L-arabinose, L-ramnose e D-ácido galacturônico como principais resíduos da cadeia de polissacarídeos. Além disso, 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 disso, 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.<sup>31</sup> Em outro estudo das sementes, Laidlaw e colaboradores<sup>32</sup> demonstraram que a hidrólise da mucilagem originou xilose (80%), arabinose (14%), galactose (traços) e um ácido aldobiurônico. Análise de frações originaram trimetil D-xilopiranoase,

trimetil L-arabofuranose, tetrametil D-galactopiranoze, 2,6-dimetil hexose, 2,4-dimetil D-xilopiranoze, 3-metil D-xilopiranoze e D-xilopiranoze.

Em um extrato orgânico (benzeno/metanol 3:1 V/V) diversos hidrocarbonetos foram descritos, variando o tamanho da cadeia de  $C_{16}$  a  $C_{33}$ , destacando-se ai-C18 (10,1%), n-C31 (20,0%) e i-C33 (10,9). Entre os ácidos graxos foram detectados, principalmente, ácido palmítico (10,9%), oleico (16,0%) e linoleico (26,3%).<sup>41</sup> Já para o extrato obtido a partir das sementes de *P. ovata* utilizando éter de petróleo, detectou-se a presença de ácido 9-hidroxiocetadec-cis-12-enóico e ácido 9-oxocetadec-cis-12-enóico.<sup>40</sup> Nishibe e colaboradores<sup>43</sup> isolaram das sementes um novo flavonoide, nomeado de plantaovasídeo, 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<sup>44</sup> realizaram um teste de estabilidade por oito meses (5°C 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.<sup>44</sup>

### **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.<sup>45</sup>

## **3.3.7 Testes de quantificação**

Informação não descrita nas referências consultadas.

The background of the entire page is a dense, intricate mandala pattern. It features a variety of geometric and organic shapes, including circles, triangles, and leaf-like motifs, all rendered in a dark brown or black line-art style on a light tan or beige background. The pattern is highly detailed and covers the entire surface.

# 4

## INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

## ■ 4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

As referências consultadas descrevem o uso das sementes,<sup>13,46,47</sup> dos frutos<sup>48</sup> e da testa das sementes.<sup>46,48</sup> O uso interno da testa da semente ou do fruto foi descrito para o tratamento de icterícia,<sup>48</sup> como abortivo<sup>46</sup> e o tratamento de disfunção sexual, quando em combinação com o suco de *Costus speciosus*.<sup>13</sup> 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.<sup>47</sup>

## ■ 4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 10/2010, já revogada, não incluía *P. ovata* como droga vegetal sujeita à notificação. Porém, a espécie consta na Instrução Normativa (IN) da Anvisa nº 2, de 13 de maio de 2014, que indica o uso das cascas das sementes como coadjuvante no tratamento de obstipação intestinal e no tratamento da síndrome do cólon irritável.

## ■ 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,<sup>5,37,39,49</sup> antineoplásica,<sup>38,50-52</sup> inibição enzimática,<sup>33,53</sup> antioxidante,<sup>33,54</sup> aprisionamento de glicose<sup>33</sup> e efeitos sobre fermentação.<sup>34</sup>

##### 4.3.2.1.1 Atividade antimicrobiana

O efeito do extrato hidroalcoólico (etanol ou metanol 80%) das sementes foi avaliado frente a diferentes micro-organismos 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, entre 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.<sup>37</sup>

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 µg/mL.<sup>49</sup> A atividade do extrato hidroalcoólico e frações éter de petróleo e acetato de etila frente à *Entamoeba histolytica*, *E. invadens* e *E. dispar* também foram avaliadas.<sup>5</sup> 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, entre 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.<sup>38</sup> 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.<sup>50</sup> 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, independentemente 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 regulação aumentada da BAK e da caspase 9 e uma sub-regulação de Bcl -xL visto em HCT116 e LoVo. Isso 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, por meio 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- $\alpha$ , com diferentes proteínas. O modulador FLIP da via extrínseca apresentou-se suprarregulado após o tratamento com o fermentado em todas as células tumorais primárias, mas não nas metastáticas LoVo.<sup>50,51</sup>

Sapoznik e colaboradores<sup>52</sup> 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 correceptor 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 suprarregulação 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.<sup>33,53</sup> De forma semelhante, não foi observado efeito antioxidante significativo por meio do teste por redução de DPPH (494). Em contrapartida, o extrato aquoso demonstrou efeito antioxidante por meio de ensaios com ascorbato e catalase.<sup>54</sup>

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 2.<sup>33</sup> Finalmente, diferentes frações obtidas da testa de *P. ovata* foram incubadas em 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 0h, porém esta atividade foi diminuindo com o passar do tempo. A atividade de arabinofuranosidase também aumentou após 6h de experimento, embora posteriormente, também decaiu. Este efeito também foi observado, em menores proporções, para a xilosidase. A concentração de ácido acético após 24h e 48h 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 de 24h, todavia decaiu no tempo de 48h.<sup>34</sup>

#### 4.3.2.2 Ensaios in vivo

Diversos estudos demonstraram o efeito hipolipidêmico e hipercolesterolêmico de *P. ovata*.<sup>10,27,55-60</sup> Além disso, o efeito sobre síndromes metabólicas também foi avaliado,<sup>16,20,61-63</sup> bem como o potencial anti-inflamatório e gastroprotetor,<sup>19,64-68</sup> efeito sobre absorção de minerais,<sup>36</sup> sobre a resposta humoral,<sup>12</sup> atividade de diferentes enzimas<sup>69</sup> e antineoplásica.<sup>70</sup>

#### 4.3.2.2.1 Efeito sobre o perfil lipídico

Em estudo realizado por Buhman e colaboradores,<sup>56</sup> ratos receberam celulose 5% (controle), celulose 5% + colestiramina 2% e 5% de sementes. Após três 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 foram maiores 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,<sup>56</sup> porém sendo possível observar a dose-dependência com a concentração de *psyllium*.<sup>57</sup>

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 colesteril 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.<sup>60</sup>

Utilizando sementes em concentrações variando de 0 (controle) a 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 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 redução nos níveis de triglicérides. A atividade

das enzimas LCAT e CETP foi reduzida pela ingesta 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 reduziram e do 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*.<sup>27</sup> Quanto ao HDL, Fang<sup>59</sup> 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 disso, 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 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 seis 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.<sup>10</sup> 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 três 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.<sup>55</sup>

Em outro estudo, camundongos C57BL/6J receberam uma dieta controle ou enriquecida em testa de *psyllium* 10% por 3 ou 10 semanas. Nas primeiras três semanas houve uma redução na ingesta calórica e consumo alimentar. Porém, até a décima semana, houve um aumento no consumo, mas sem reflexo na ingesta 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 três semanas de dieta, genes envolvidos com a betaoxidação de ácidos graxos encontravam-se superexpressados, enquanto que aqueles envolvidos na biossíntese de lipídeos estavam subexpressos. Já após dez semanas, a situação inverteu-se em muitos casos. Os genes envolvidos com a biossíntese de colesterol encontraram-se superexpressados tanto na semana três quanto na dez. Enzimas relacionadas à síntese de ácidos biliares também se apresentaram superexpressadas, em sua maioria. Os resultados foram corroborados por PCR, no qual após três semanas, HMG-CoA redutase e CYP7a1 encontravam-se aumentadas, enquanto que após dez semanas, Fasn e HMG-CoA redutase estavam superexpressadas. O Western blot demonstrou que os níveis de expressão de proteína HMG-CoA redutase estavam aumentados para os animais tratados por dez semanas. Já a expressão da proteína Fasn foi diminuída até a semana três e aumentada até a semana dez.<sup>58</sup>

#### 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*.<sup>20</sup>

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 à 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- $\alpha$  plasmático foi reduzido pelo tratamento.<sup>62</sup> Em estudo complementar, observou-se que

o mesmo tratamento diminuiu também a concentração de TNF-a no tecido adiposo visceral. Em contrapartida, neste tecido a taxa 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 do ácido graxo sintase foi reduzida.<sup>61</sup>

Os efeitos hipoglicemiantes e sobre alterações relacionadas à diabetes também foram investigados. Ratos com diabetes tipo 1 e 2 induzidos por estreptozotocina foram tratados com taxa das sementes. Foi observado que o tratamento não demonstrou efeito hipoglicêmico. Todavia, em coadministração com glicose e sacarose, diminuiu o aumento da glicemia aos 30 min após a administração. Além disso, 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.<sup>16</sup>

Em outro estudo, cavalos receberam dieta enriquecida em taxa 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*.<sup>63</sup>

#### 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-a 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.<sup>65</sup> Em outro estudo, colite foi induzida em ratos por TNBS. De forma semelhante ao estudo anterior, o potencial anti-inflamatório foi determinado após três 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 disso, 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 reestabelecidos. 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.<sup>66</sup> A testa também demonstrou capacidade protetora sobre a colite causada por ácido acético.<sup>68</sup>

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.<sup>67</sup> Já em outro estudo, avaliando tanto a testa quanto as sementes, foi observado 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.<sup>64</sup>

Um extrato hidroalcoólico obtido da testa 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 fluido intestinal também foi diminuído pelo extrato. Em contrapartida, diarreia induzida por óleo de castor foi reduzida pelo tratamento.<sup>19</sup>

#### 4.3.2.2.4 Outras atividades

O efeito de *P. ovata* (parte não reportada) sobre enzimas relacionadas à tumorigênese e à 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 caspase-3 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.<sup>69</sup>

O efeito antineoplásico também foi investigado em ratas virgens que receberam N-metilnitrosourea. 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.<sup>70</sup>

O extrato aquoso das sementes foi capaz de reduzir a resposta humoral. Em coelhos, houve redução no anticorpo anti-hemaglutinação, o que também foi observado nos camundongos pré-tratados com hemácias de ovelhas. Observou-se também aumento no número de células da série branca, bem como na contagem de leucócitos no baço.<sup>12</sup> 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

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.<sup>36</sup>

#### 4.3.2.3 Ensaios ex vivo

Apenas dois estudos avaliaram o efeito *ex vivo* de extratos de *P. ovata*. Verificou-se que o extrato hidroalcoólico da testa apresentou efeito estimulante sobre o jejuno de coelhos de forma dose-dependente. Este efeito foi parcialmente sensitivo 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. Isso demonstra que o efeito dual de *psyllium* é mediado por receptores muscarínicos ou de serotonina.<sup>19</sup> Já outro estudo também avaliando o efeito do extrato hidroalcoólico da testa 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.<sup>19,15</sup>

## ■ 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 (n=7) receberam dieta padrão durante três semanas. Em seguida, receberam por mais três semanas a mesma dieta, porém enriquecida com testa (21 g/dia). Observou-se que o colesterol total ( $p<0,002$ ), LDL ( $p<0,01$ ) e HDL ( $p<0,03$ ) 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 à diminuição na absorção ou a aumento de excreção de colesterol. O estudo também não observou efeitos sobre a glicemia e nem sobre a insulina.<sup>71</sup> Já em outro estudo (n=10; dose=10,5 g/dia), após a ingestão de 50 g 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.<sup>72</sup> Rigaud e colaboradores<sup>73</sup> também avaliaram o efeito da testa das sementes (7,4 g/dia) sobre a glicemia e a concentração de insulina (n=14). Foi observado que houve

aumento menos intenso nestes parâmetros no grupo que recebeu o tratamento quando comparado ao grupo placebo ( $p<0,05$ ). O mesmo foi descrito para os níveis de triglicérides. Além disso, a sensação de fome e o consumo alimentar foram menores para os voluntários que receberam testa ( $p<0,05$ ), porém não houve efeito sobre o esvaziamento gástrico.

O efeito da testa de sementes (15 g/dia) sobre as fezes e sua excreção também foi verificado ( $n=15$ ) por dois períodos de sete dias cada. 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.<sup>74</sup>

## 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 por três semanas quanto ao efeito de ambos os tratamentos sobre o perfil lipídico ( $n=21$ ). Por meio do consumo da testa da semente (10 g/dia), colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e ácidos biliares permaneceram inalterados em pacientes normais. Já pelo consumo da semente (10 g/dia), o colesterol total e o HDL foram reduzidos de forma significativa quando comparado ao período controle ( $p<0,05$ ). Já nos pacientes que sofreram ileostomia, com o tratamento usando as sementes, houve aumento na excreção de ácidos biliares.<sup>75</sup> Porém, quando pacientes com doença isquêmica no coração foram avaliados ( $n=28$ ), observou-se que após oito semanas a testa da semente (10,5 g/dia) foi responsável pelo decréscimo das concentrações de triglicérides ( $p<0,02$ ), razão ApoB e ApoA-I ( $p<0,02$ ) e aumento na concentração de ApoA-I ( $p<0,01$ ), 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 ( $p=0,006$ ), consequentemente diminuindo as razões colesterol total:HDL ( $p=0,002$ ) e LDL:HDL ( $p=0,002$ ).<sup>76</sup> 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.<sup>77</sup> 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 (6 g/dia), observou-se que em ambos os grupos a concentração de triglicérides aumentou ( $p<0,05$ ), porém de forma menos intensa no grupo tratado.<sup>78</sup>

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 ( $n=34$ ) portadores de diabetes tipo 2 e hipercolesterolêmicos tiveram seu perfil lipídico monitorado antes e após tratamento (8 semanas; dose=5,1 g/dia). 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 o placebo. Já quando em controle metabólico, tanto colesterol total ( $p<0,05$ ) quanto LDL ( $p=0,07$ ) foram significativamente reduzidos, quando comparados ao controle.<sup>79</sup> Estes dados foram corroborados por Uehleke e colaboradores;<sup>4</sup> 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*.<sup>11</sup> Já em um estudo com mulheres hipercolesterolêmicas ( $n=19$ ), o efeito do tratamento foi avaliado pré e pós-menopausa (6 semanas; dose=15 g/dia). Observou-se que somente após a menopausa houve redução significativa do colesterol total ( $p<0,05$ ), o que também ocorreu para HDL ( $p<0,05$ ). LDL e triglicérides pareceram não ser afetados pelo tratamento.<sup>80</sup> Em pacientes com diabetes, não foi observado efeito sobre colesterol total e LDL após oito semanas de tratamento, 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 ( $n=209$ ) que apresentavam hipercolesterolemia e ao menos um fator de risco de doença cardiovascular, os níveis de colesterol total e LDL ( $p<0,002$ ) foram afetados de forma semelhante ao já descrito após o consumo da testa (14 g/dia), ou seja, com uma redução significativa. Além disso, diferenças significativas também foram observadas para ApoB-100, triglicérides e LDL oxidada.<sup>81</sup>

Olson e colaboradores<sup>82</sup> 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 disso, sexo, idade e estado de menopausa não pareceram influenciar nos resultados. Corroborando com este resultado, Ribas<sup>83</sup> 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, por meio 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.<sup>84</sup>

#### **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<sup>79</sup> observaram num estudo do tipo duplo-cego (n=34), placebo controlado, que o tratamento (8 semanas; dose=5,1 g/dia) 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.<sup>85,86</sup> 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.<sup>87</sup>

De modo contrário, em um estudo realizado com pacientes normais e diabéticos (n=52), após a administração de glicose, não foi observado efeito do tratamento (7 g/dia) sobre glicemia e concentração de insulina.<sup>88</sup> De forma semelhante, em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado com pacientes com riscos de doença cardiovascular (n=209), não foi observado efeito significativo do tratamento (16 semanas; dose=14 g/dia) sobre a glicemia.<sup>81</sup>

#### 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* (n=20). A consistência das fezes diminuiu, enquanto que o peso de fezes aumentou e o tempo de trânsito intestinal diminuiu.<sup>89</sup> Já no estudo que avaliou o efeito das sementes (6 semanas; dose=30 g/dia) sobre pacientes com constipação crônica (n=149), observou-se que 85% dos pacientes sem algum dado patológico que receberam tratamento tiveram os sintomas reduzidos ou ficaram livres deles. Porém, 80% dos pacientes com trânsito gástrico lento e 63% daqueles com desordem ao defecar não foram afetados pelo tratamento.<sup>90</sup>

Em um estudo com voluntários (n=16), o tratamento destes com a testa das sementes (7 g/dia) por 12 semanas levou a um aumento no peso das fezes excretadas.<sup>91</sup> Já em outro estudo com pacientes com constipação crônica (n=40), compararam-se dois períodos diferentes: um controle e outro tratado (duas semanas). 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 (12 g/dia), 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, por meio do exame de fezes, observou-se uma melhora no aspecto após o tratamento. Através de sigmóidoscopia, no período controle, apenas três pacientes demonstraram ter a porção inferior do intestino vazia. Já no período de tratamento, oito demonstraram tal característica.<sup>92</sup> Outro estudo com pacientes com constipação crônica idiopática (n=170), multicêntrico, duplo-cego, consistiu de duas fases de duas semanas cada. Após o período de tratamento (5,1 g/ dia), foi observado que a testa aumentou o conteúdo de água nas fezes ( $p=0,007$ ), bem como o volume excretado ( $p=0,04$ ). A frequência de evacuação também foi aumentada, quando comparado ao controle positivo (docusato de sódio) ( $p=0,002$ ).<sup>93</sup>

Pucciani e colaboradores<sup>94</sup> compararam o efeito do uso por quatro meses da testa das sementes (7,2 g/dia) com uma dieta enriquecida em fibras na reabilitação de mulheres com defecação obstruída (n=45). Neste estudo, além do tratamento ou da dieta, a reabilitação envolveu também cinesioterapia pelvirretal, *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 ( $p<0,002$ ).

Já em pacientes que sofreram ileostomia (n=38), foi acompanhado o volume de excreta em bolsas de coleta. Após três meses de tratamento (7 g/dia), observou-se uma redução de excreta no grupo tratado com *psyllium*.<sup>95</sup>

Marteau e colaboradores<sup>96</sup> observaram o efeito da testa (18 g/dia) sobre diversos parâmetros relacionados à excreção, composição de fezes e formação de gases em sete voluntários. 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 o 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* (n=50; 15 dias).<sup>97</sup> Já pacientes que sofreram hemorroidectomia (n=98), os quais receberam *P. ovata* (6,52 g/ dia), ficaram menos tempo em recuperação quando comparado ao controle (óleo de glicerina). Além disso, a dor após evacuação foi menor no grupo que recebeu o tratamento.<sup>98</sup> Em outro estudo do mesmo grupo, observou-se que o nível de dor na primeira evacuação e após dez dias, bem como a dor global, foi significativamente menor no grupo que recebeu testa de sementes de *P. ovata* ( $p<0,001$ ). Ainda, estes pacientes tiveram um tempo menor de permanência no hospital ( $p<0,001$ ).<sup>99</sup>

Fernández-Bañares e colaboradores<sup>100</sup> avaliaram o efeito das sementes (10 g/dia) sobre a manutenção e a remissão da colite ulcerativa em 102 pacientes. 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 se comparou 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 ( $p=0,042$ ).<sup>101</sup>

O efeito de *P. ovata* sobre a saciedade e o consumo alimentar também foi avaliado. Observou-se que a sensação de estar satisfeito foi maior nos pacientes tratados (20 g) quando comparado aos controles após 1h da refeição (n=17). O consumo de gordura foi reduzido no grupo tratado quando comparado ao grupo que recebeu apenas água.<sup>102</sup> 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.<sup>84</sup> Alguns estudos avaliaram o efeito de *psyllium* sobre a pressão sanguínea, todavia a maior parte destes não observou efeitos significativos sobre parâmetros relacionados.<sup>103</sup>

#### 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. Por meio 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.<sup>104</sup> Em outro estudo com trabalhadores de casas geriátricas, demonstrou-se que houve uma prevalência global de sensibilização de 12,06%, correspondendo a sete trabalhadores. Desses, cinco (8,62%) apresentavam manifestações clínicas.<sup>105</sup> 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.<sup>106</sup> Conforme apontado por Hoffman e Lewis,<sup>107</sup> proteínas presentes no endosperma e no embrião da semente são alergênicos, mas o coloide hidrofílico obtido da testa não possui estas proteínas. Em um estudo de Balbino e Dias<sup>108</sup> em que notificações de farmacovigilância junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária 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 é indicada para o tratamento da constipação crônica, constipação temporária, síndrome do intestino irritável e adjuvante no tratamento da hipercolesterolemia. Também pode ser indicado nas situações em que fezes amolecidas são desejáveis, como no caso de hemorroidas, cirurgias anorretais e gravidez, bem como na terapia sintomática adjuvante no caso de diarreia.

### 4.5.1 Vias de administração

Uso oral.<sup>3</sup>

### 4.5.2 Dose diária

As doses variaram de 3 g a 30 g/dia.<sup>3</sup>

### 4.5.3 Posologia (dose e intervalo)

Uso de 1 a 3 vezes ao dia.<sup>3</sup>

### 4.5.4 Período de utilização

Nos estudos, variou de uma semana a três meses. Sugere-se que o medicamento fitoterápico deve ser utilizado por, pelo menos, 14 dias.<sup>109</sup>

### 4.5.5 Contraindicações

O uso não é indicado para pacientes que tenham hipersensibilidade à *P. ovata*. Pacientes com constrições no trato gastrointestinal de qualquer natureza devem evitar o uso. Além disso, pacientes com dificuldade de controlar diabetes *mellitus* não devem fazer uso.<sup>24</sup>

### 4.5.6 Grupos de risco

Informação não descrita nas referências consultadas.

#### 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 utilizar máscara de proteção. Consumir com grande quantidade de água.<sup>110</sup>

#### 4.5.8 Efeitos adversos relatados

Relatos de flatulência e dores abdominais. Caso as sementes sejam consumidas sem hidratação, podem causar irritação gástrica, inflamação, obstrução mecânica e constipação.<sup>14</sup> Hipersensibilidade também foi relatada.<sup>24,110</sup>

#### 4.5.9 Interações medicamentosas

##### 4.5.9.1 Descritas

Demonstrou diminuir as concentrações de lítio<sup>111</sup> e carbamazepina.<sup>110</sup> 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*.<sup>24,110</sup>

##### 4.5.9.2 Potenciais

Foi demonstrado em coelhos aumento na concentração de levodopa absorvida e com eliminação mais lenta, quando em uso concomitante de *psyllium*.<sup>112</sup> Também, *P. ovata* reduziu a extensão de etinilestradiol absorvido em coelhos.<sup>113</sup> Já em outro estudo com coelhos<sup>114</sup> foi observado que a absorção de etinilestradiol aumentou levemente, porém, com taxa de absorção mais lenta. Ademais, por seu efeito laxativo e hipercolesterolêmico, há risco de interação potencial com medicamentos pertencentes a estas classes.

#### 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.

The background of the entire page is a dense, intricate mandala pattern. It features a variety of geometric and organic shapes, including circles, triangles, and leaf-like motifs, all rendered in a dark brown or black line-art style on a light beige or tan background. The pattern is highly detailed and covers the entire surface.

**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 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) encontram-se listados no Quadro 1.

**Quadro 1 – Produtos com registro válido na Anvisa**

| Parte da Planta  | Deferimento | Validade |
|------------------|-------------|----------|
| Testa da semente | 18/6/2012   | 11/2015  |
| Testa da semente | 2/4/2012    | 4/2017   |
| Testa da semente | 24/10/2011  | 12/2015  |
| Não disponível   | 9/3/2011    | 2/2016   |
| Testa da semente | 6/9/2010    | 7/2015   |
| Não disponível   | 6/9/2010    | 7/2015   |
| Não disponível   | 12/7/2010   | 7/2015   |
| Testa da semente | 22/2/2010   | 2/2015   |
| Testa da semente | 16/11/2009  | 4/2014   |
| NÃO DISPONÍVEL   | 5/10/2009   | 10/2014  |

Fonte: Anvisa, 2017.

## ■ 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),<sup>21</sup> *Farmacopeia Britânica*,<sup>22</sup> Monografias da OMS.<sup>3,110</sup> A espécie não consta no *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira*.

## ■ 5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

As patentes nacionais e internacionais encontradas na literatura pesquisada estão citadas no Quadro 2.

**Quadro 2 – Patentes solicitadas para a espécie vegetal *Plantago ovata***

| Brasil – Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Inpi)     |            |                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Registro                                                         | Data       | Título                                                                                                                                              |
| PI 0110572-8 A2                                                  | 10/5/2001  | Irradiação de Ispagula                                                                                                                              |
| Internacional – World International Property Organization (WIPO) |            |                                                                                                                                                     |
| Registro                                                         | Data       | Título                                                                                                                                              |
| WO/2007/131687                                                   | 22/11/2007 | Pharmaceutical composition comprising <i>Plantago ovata</i> and its use in the treatment of Parkinson's Disease                                     |
| 0478837                                                          | 8/4/1992   | Lactulose preparation and its manufacturing process                                                                                                 |
| WO/2010/003805                                                   | 14/1/2010  | 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                                                          | 1º/3/2008  | Uso, composicion y preparacion farmaceutica de <i>Plantago ovata</i>                                                                                |
| 1273302                                                          | 8/1/2003   | A composition for weight loss and obesity control                                                                                                   |

continua

continuação

| Internacional – World International Property Organization (WIPO)            |                                                                            |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Registro                                                                    | Data                                                                       | Título                                                                                                                  |
| WO/2001/085190<br>1286681<br>20030156972<br>2407743<br>1427724<br>PI0110572 | 15/11/2001<br>5/3/2003<br>21/8/2003<br>15/11/2001<br>2/7/2003<br>1º/4/2003 | Irradiation of ispaghula                                                                                                |
| WO/1985/001441<br>0160015<br>1259913                                        | 11/4/1985<br>6/11/1985<br>26/9/1989                                        | Preparation for rehydrating monogastric animals, including human beings, suffering from diarrhoea and use thereof       |
| 2050946<br>5204103<br>0474282<br>2063440                                    | 8/3/1992<br>20/4/1993<br>11/3/1992<br>1º/1/1995                            | Use of polysaccharides in preparations for wound treatment                                                              |
| 20050202038                                                                 | 15/9/2005                                                                  | Composition and method for minimizing residual fecal matter in the perianal area                                        |
| 20100098826<br>2087798<br>2665888<br>2008086254<br>WO/2008/041375           | 22/4/2010<br>12/8/2009<br>10/4/2008<br>17/4/2008<br>10/4/2008              | Polysaccharide thickener-containing dietary fiber composition                                                           |
| 1020100036954                                                               | 8/4/2010                                                                   | Therapeutic agent for constipation containing <i>Plantago ovata</i> sporioiderm and a method for manufacturing the same |
| 2008120719                                                                  | 29/5/2008                                                                  | Purgative                                                                                                               |
| 2179789                                                                     | 16/1/2003                                                                  | Una composicion para la perdida de peso y el control de la obesidad                                                     |
| 2010106008                                                                  | 13/5/2010                                                                  | Therapeutic agent for constipation and method of manufacturing the same                                                 |
| 2316313                                                                     | 1º/4/2009                                                                  | Nuevo uso terapeutico de una composicion farmaceutica para la prevencion y el tratamiento del sindrome metabolico       |

continua

continuação

| Internacional – World Intellectual Property Organization (WIPO) |                        |                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Registro                                                        | Data                   | Título                                                                                                          |
| 101238893                                                       | 13/8/2008              | High edible fibre chickpea nutritive powder and preparation and application thereof                             |
| 2005330198                                                      | 2/12/2005              | <i>Psyllium</i> seed gum                                                                                        |
| 2005272408<br>2001199894                                        | 6/10/2005<br>24/7/2001 | Laxative                                                                                                        |
| 5130009                                                         | 27/2/2002              | Composiciones farmacêuticas                                                                                     |
| 2001220352                                                      | 14/8/2001              | Cathartic medicine                                                                                              |
| 2001086956                                                      | 3/4/2001               | Granules containing edible fibers, and method for producing the same                                            |
| 11240841                                                        | 7/9/1999               | Inhibitor of hypertension                                                                                       |
| 8706031                                                         | 1º/6/1987              | 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                                                   | 2/5/2013               | Constipation-improving drug                                                                                     |
| 2010-106008                                                     | 13/5/2010              | herapeutic agent for constipation and method of manufacturing the same                                          |
| 2008-120719                                                     | 29/5/2008              | Purgative                                                                                                       |
| 2008-086254                                                     | 17/4/2008              | Polysaccharide thickener-containing dietary fiber composition                                                   |
| 2005-330198                                                     | 2/12/2005              | <i>Psyllium</i> seed gum                                                                                        |
| 2005-272408                                                     | 6/10/2005              | Laxative                                                                                                        |

continua

conclusão

| Internacional – Japan Patent Office (JPO) |                        |                                                                                           |
|-------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Registro                                  | Data                   | Título                                                                                    |
|                                           |                        |                                                                                           |
| 2001-199894                               | 24/7/2001              | Laxative                                                                                  |
| 2001-086956                               | 3/4/2001               | Granules containing edible fibers, and method for producing the same                      |
| 07-242557                                 | 19/9/1995              | Evacuant composition containing lactic acid bacterium                                     |
| 07-173068                                 | 11/7/1995              | Laxative composition containing lactobacillus                                             |
| 04-226656                                 | 17/8/1992              | Use of polysaccharides for wound-healing preparation healing                              |
| 04-036173                                 | 6/2/1992               | Functional powdery beverage                                                               |
| 03-190821                                 | 20/8/1991              | Granular laxative composition                                                             |
| 03-052819<br>63-264534                    | 7/3/1991<br>1º/11/1988 | Laxative composition                                                                      |
| 02-069160                                 | 8/3/1990               | Gastrointestinal tube protecting and inorganic substance adsorption promoting composition |
| 64-090134                                 | 6/4/1989               | Laxative composition                                                                      |
| 64-090130                                 | 6/4/1989               | Laxative composition and production thereof                                               |
| 63-079575                                 | 9/4/1988               | Dietary fiber-containing food                                                             |
| 61-134319                                 | 21/6/1986              | Easily water-dispersible seed skin of <i>Plantago ovate</i>                               |

Fonte: Autoria própria.

## ■ 5.7 DIVERSOS

Informação não descrita nas referências consultadas.





# REFERÊNCIAS

1. Missouri Botanical Garden [Internet]. Missouri Botanical Garden. 2013 [cited 18 de fevereiro de 2013]. Available from: [www.tropicos.org](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 [cited 18 de fevereiro de 2013]. Available from: [www.ipni.org](http://www.ipni.org).
3. Saúde Omd. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 1999.
4. 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.
5. 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.
6. Missouri Botanical Garden [Internet]. Missouri Botanical Garden. 2015 [cited 23 de outubro de 2015]. Available from: <http://www.tropicos.org/Image/1001865922015>.
7. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Third ed: Medfarm; 2004.
8. Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde. 2013 [cited 18 de fevereiro de 2013]. Available from: [decs.bvs.br](http://decs.bvs.br).
9. Medical Subject Headings [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2013 [cited 18 de fevereiro de 2013]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
10. 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.
11. Kawatra A, Kapoor AC, Sehgal S. Hypocholesterolemic effect of Isabgol husk in overweight adults. *Nutrition Research*. 1990;10(10):1177-82.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. United States Pharmacopeia, (2012).
22. British Pharmacopeia, (2009).
23. Henriques AT. Comunicação oral. 2014.
24. Bisset NG, Wichtl, M. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. 2º ed. ed. Boca Raton: CRC Press; 2011.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Palanuvej C, Hokputsa S, Tunsaringkarn T, Ruangrungrasi N. In vitro glucose entrapment and alpha-glucosidase inhibition of mucilaginous substances from selected Thai medicinal plants. *Scientia Pharmaceutica*. 2009;77(4):837-49.
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. Motamedi H, Darabpour E, Gholipour M, Seyyed Nejad SM. Antibacterial effect of ethanolic and methanolic extracts of *Plantago ovata* and *Olivaria decumbens* endemic in Iran against some pathogenic bacteria. *International Journal of Pharmacology*. 2010;6(2):117-22.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. Mehmood KT, Umer, H., Amir, S., Qasim, K., Khan, S. S., Ajmal, S. M., Kashif, I. M.,. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Sohn VR, Giros A, Xicola RM, Fluvà 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.
51. Grzybowski MN, Sapoznik, V. R., Xicola, R. M., Doyle, B. J., Grzybowski, J., Martinez, T. I., 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.
52. Sapoznik VR, Grzybowski, M. N., Xicola, R. M., Doyle, B. J., Grzybowski, J., Martinez, T. I., 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.
53. Leng-Peschlow E. Interference of dietary fibres with gastrointestinal enzymes in vitro. *Digestion*. 1989;44(4):200-10.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Fang C. Dietary psyllium reverses hypercholesterolemic effect of trans fatty acids in rats. *Nutrition Research*. 2000;20(5):695-705.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Satchithanandam S, Klurfeld DM, Calvert RJ, Cassidy MM. Effects of dietary fibers on gastrointestinal mucin in rats. *Nutrition Research*. 1996;16(7):1163-77.
68. 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 Cirurgias*. 2007;34(6):385-91.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Sierra M, García JJ, Fernández N, Díez 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.

73. 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.
74. Marlett JA, Kajs TM, Fischer MH. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):784-9.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Ganji V, Kuo J. Serum lipid responses to psyllium fiber: Differences between pre- and post-menopausal, hypercholesterolemic women. *Nutrition Journal*. 2008;7(1).
81. 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.
82. 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.

83. Ribas SA. Investigação do efeito terapêutico do *Psyllium* sobre a dislipidemia infanto-juvenil: Universidade Federal do Para; 2011.
84. Pal S, Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors. *Obesity Reviews*. 2012;13(11):1034-47.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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]. *Rev Esp Enferm Dig*. 1992;82(1):17-22.
90. Voderholzer WA, Schatke W, Mühldorfer 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.
91. 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.
92. Block LH. Management of constipation with a refined psyllium combined with dextrose. *American Journal of Digestive Diseases*. 1947;14(2):64-74.
93. 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.

94. Pucciani F, Raggioli M, Ringressi MN. Usefulness of psyllium in rehabilitation of obstructed defecation. *Techniques in Coloproctology*. 2011;15(4):377-83.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sânchez-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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.

104. 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. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(3):181-9.
105. Bernedo N, González I, Fernández E, Gastaminza G, Audicana MT, Muñoz D. *Plantago ovata* allergy: Prevalence study among health care personnel. *Alergia a Plantago ovata: Estudio de prevalencia en personal sanitario*. 2002;17(2):119-20.
106. Machado L, Zetterström O, Fagerberg E. Occupational allergy in nurses to a bulk laxative. *Allergy*. 1979;34(1):51-5.
107. 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.
108. 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.
109. Emmanuel AV, Tack, J., Quigley, E. M., Talley, N. J. Pharmacological management of constipation. *Neurogastroenterology and Motility*. 2009;21(Suppl. 2):41-54.
110. Saúde OMd. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2007.
111. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000;355(9198):134-8.
112. 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.
113. 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.
114. 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.



**DISQUE  
SAÚDE 136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

Governo  
Federal