

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

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

**Luiz Carlos Klein Júnior  
Dra. Amélia T. Henriques**

**Dezembro de 2014**

# INFORMAÇÕES GERAIS

- Nome científico: *Plantago ovata* Forssk.
- Família: Plantaginaceae Juss.



# USOS POPULARES E TRADICIONAIS

Forma de utilização	Posologia	Modo de usar	Via de administração	Alegações
Maceração com água de duas colheres de frutas ou do tegumento das sementes durante uma noite	2 copos durante 20 a 25 dias	Misturar o extrato com açúcar e ingerir pela manhã, antes do desjejum	Oral	Tratamento da icterícia
Semente e mucilagem do tegumento	5 g/dia	Ingesta pela manhã	Oral	Abortivo
Sementes	N.D.	N.D.	N.D.	Tratamento de resfriado, de inflamação de membranas mucosas, de disenteria crônica, diarréia, constipação, diurético, demulcente
Sementes	3x/dia por 2 dias	O suco dos rizomas de <i>Costus speciosus</i> é misturado com o tegumento moído das sementes de <i>P. ovata</i> .	Oral	Tratamento de disfunção sexual

# ATIVIDADES DESCRITAS

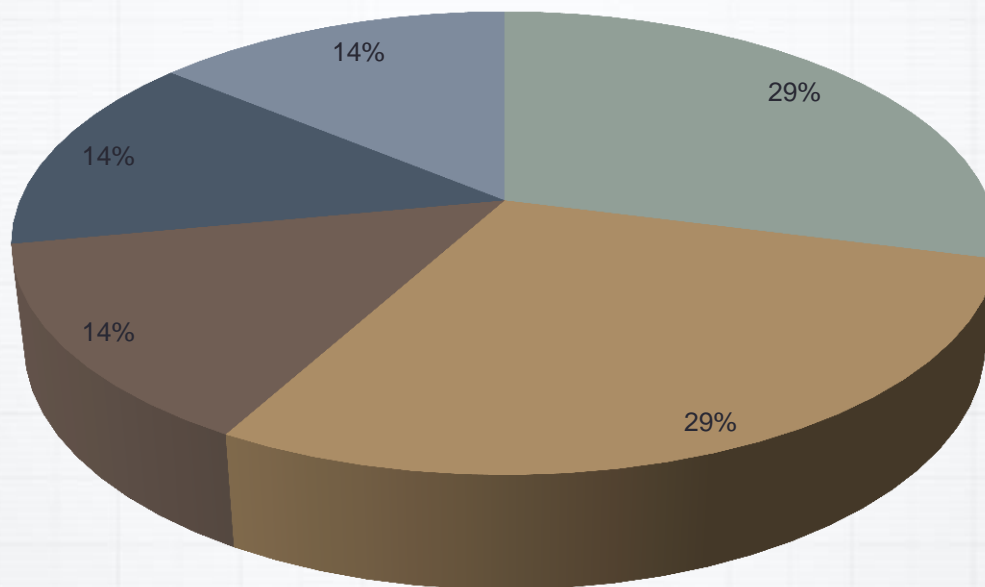
- ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS
- Diversos estudos *in vivo* demonstraram o efeito hipolipidêmico e hipocolesterolêmico de *P. ovata*. Além disso, o efeito sobre síndromes metabólicas também foi avaliado, bem como o potencial anti-inflamatório e gastroprotetor, dentre outros.

# ATIVIDADES DESCRITAS

- ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

## Atividades *in vitro*

■ Antimicrobiana ■ Antineoplásica ■ Enzimática ■ Antioxidante ■ Outras

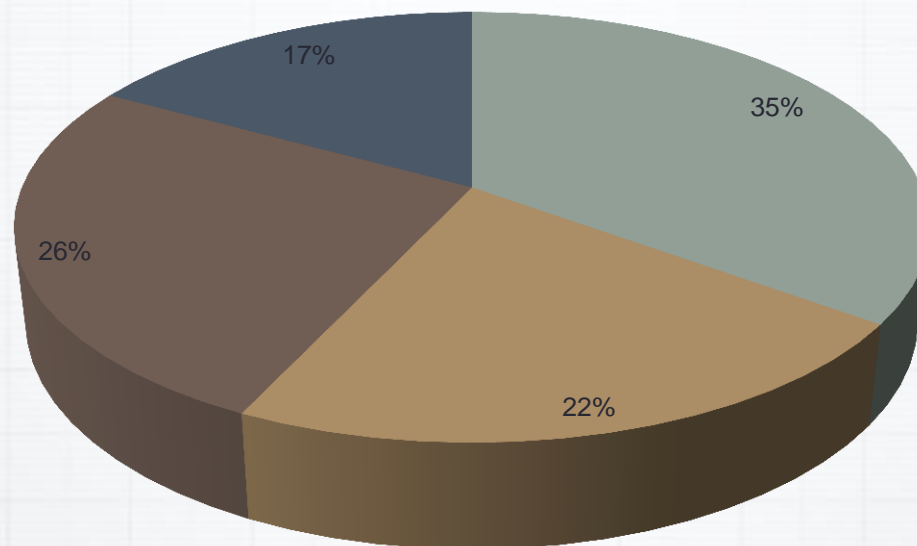


# ATIVIDADES DESCRITAS

- ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

## Atividades *in vivo*

■ Perfil lipídico   ■ Síndromes metabólicas   ■ Anti-inflamatória e gastroprotetora   ■ Outras

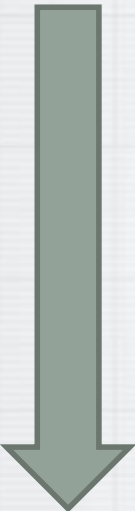



# ATIVIDADES DESCRITAS


- ESTUDOS CLÍNICOS
- Foram identificados 30 estudos clínicos para a espécie *Plantago ovata*, sendo que destes a maior parte reporta o efeito sobre o perfil lipídico de pacientes. O efeito sobre a glicemia e sobre o trato gastrointestinal também foram objetos de estudo.

# ATIVIDADES DESCRITAS

- FASE I (estudos com testa das sementes)

- 
- Colesterol total
  - LDL
  - HDL
  - Triglicérides
  - Consumo alimentar e sensação de fome
  - Glicemia (controverso)
  - Concentração sérica de insulina (controverso)

- 
- Excreção diária
  - Viscosidade das fezes



A redução destes parâmetros ocorreu imediatamente após ingestão de glicose. A longo prazo (3 semanas), a testa pareceu não ter efeito.



# ATIVIDADES DESCRITAS

- FASE II

- Efeito sobre o perfil lipídico:

- Decréscimo da concentração de triglicérides
- Aumento dos níveis de HDL → consequente diminuição da razão colesterol total:HDL e LDL:HDL.

Testa da  
semente



- Aumento dos níveis de colesterol total e de LDL
- Consequente aumento da relação colesterol total:HDL e LDL:HDL.

Semente



# ATIVIDADES DESCRITAS

- FASE II

- Efeito da testa das sementes sobre o perfil lipídico: redução dos níveis de colesterol total e de LDL

Pacientes	Efeito
Diabéticos e hipercolesterolêmicos	LDL reduziu 4,9% no grupo tratado e aumentou 2,8% no controle (não significativo); HDL redução significativa no grupo tratado
Obesos	Redução dos níveis de colesterol total e LDL

# ATIVIDADES DESCRITAS

- FASE II
  - Efeito da testa das sementes sobre o perfil lipídico

Pacientes	Efeito
Mulheres hipercolesterolêmicas pré- e pós-menopausa	Colesterol total e HDL reduziram apenas nas mulheres após menopausa
Diabéticos	Aumento dos níveis de HDL
Hipercolesterolêmicos com ao menos um risco de doença cardiovascular	Redução significativa de colesterol total, LDL e triglicérides
Crianças dislipidêmicas	Redução dos níveis de colesterol total e LDL

# ATIVIDADES DESCRITAS

- FASE II

- Efeito da testa das sementes sobre o perfil lipídico:
  - Meta-análise constituída de 12 estudos clínicos totalizando 404 pacientes
    - Hipercolesterolêmicos e dieta com baixos teores de gorduras
    - Psyllium reduziu os níveis de colesterol total e LDL, sem afetar os níveis de HDL.
    - Sexo, idade e menopausa não afetou os resultados

# ATIVIDADES DESCRITAS

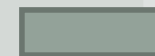
## • FASE II

- Efeito da testa das sementes sobre a glicemia: resultados divergentes

- Pacientes diabéticos:
  - Redução da glicemia global e pós-prandial
  - Redução dos valores de hemoglobina glicosilada



- Indivíduos saudáveis:
  - Sem efeitos sobre glicemia e insulina
- Pacientes diabéticos:
  - Sem efeitos sobre glicemia



# ATIVIDADES DESCRITAS

- FASE II

- Efeito da testa das sementes sobre o trato gastrointestinal:

Pacientes	Efeito
Voluntários	Aumento no peso e frequência de fezes excretadas; sem alteração no trânsito orofecal.
Mulheres com defecação obstruída	Assim como uma dieta enriquecida em fibras, houve uma melhora no volume de excreção.
Pacientes com constipação crônica	Aumento da frequência de evacuação e do volume excretado e teor de água nas fezes; redução do relato de dor.

# ATIVIDADES DESCRITAS

- FASE II

- Outras atividades:

- Redução da sensação de dor após hemorroidectomia;
    - Tendência de relação entre consumo de *P. ovata* e menor mortalidade por câncer colorretal;
    - Aumento da sensação de saciedade → não há correlação direta com perda de peso.

# ATIVIDADES DESCRITAS

- ESTUDOS OBSERVACIONAIS
  - Em geral os estudos observacionais relatam sensibilização e alergia à *P. ovata* por parte de manipuladores da planta moída;
  - Proteínas presentes no endosperma e no embrião da semente são alergênicos, mas o colóide hidrofílico obtido da testa não possui estas proteínas;
  - Existem relatos de flatulência e dor abdominal.



# PATENTES

## Brasil – Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI)

Registro	Data	Título
PI 0110572-8 A2	10/05/2001	Irradiação de Ispagula

## Internacional – World International Property Organization (WIPO)

Registro	Data	Título
WO/2001/085190	15/11/2001	Irradiation of ispaghula
1286681	05/03/2003	
20030156972	21/08/2003	
2407743	15/11/2001	
1427724	02/07/2003	
PI0110572	01/04/2003	

### Internacional – World International Property Organization (WIPO)

WO/1985/001441	11/04/1985	Preparation for rehydrating monogastric animals, including human beings, suffering from diarrhoea and use thereof
0160015	06/11/1985	
1259913	26/09/1989	
20050202038	15/09/2005	Composition and method for minimizing residual fecal matter in the perianal area
1020100036954	08/04/2010	Therapeutic agent for constipation containing Plantago ovata spornioderm and a method for manufacturing the same
2008120719	29/05/2008	Purgative
2010106008	13/05/2010	Therapeutic agent for constipation and method of manufacturing the same
2316313	01/04/2009	Nuevo uso terapeutico de una composicion farmaceutica para la prevencion y el tratamiento del sindrome metabolico
2005330198	02/12/2005	Psyllium seed gum
2005272408	06/10/2005	Laxative
2001199894	24/07/2001	
5130009	27/02/2002	Composiciones farmacêuticas
2001220352	14/08/2001	Cathartic medicine

## Internacional – Japan Patent Office (JPO)

2013 - 079199	02/05/2013	Constipation-improving drug
2010-106008	13/05/2010	Therapeutic agent for constipation and method of manufacturing the same
2008-120719	29/05/2008	Purgative
2005-330198	02/12/2005	Psyllium seed gum
2005-272408	06/10/2005	Laxative
2001-220352	14/08/2001	Cathartic medicine
2001-199894	24/07/2001	Laxative
07-242557	19/09/1995	Evacuant composition containing lactic acid bacterium
07-173068	11/07/1995	Laxative composition containing lactobacillus
04-036173	06/02/1992	Functional powdery beverage
03-190821	20/08/1991	Granular laxative composition
03-052819	07/03/1991	Laxative composition
63-264534	01/11/1988	
64-090134	06/04/1989	Laxative composition
64-090130	06/04/1989	Laxative composition and production thereof
61-134319	21/06/1986	Easily water-dispersible seed skin of Plantago ovate

# REGISTROS

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

# REGISTROS

- A espécie consta na IN 02/2014
  - Nomenclatura botânica: *Plantago ovata* Forssk.
  - Nome popular: Plantago
  - Parte usada: Casca da semente
  - Padronização/Marcador: Índice de intumescência
  - Droga vegetal pulverizada (pó)
  - Indicações/Ações terapêuticas: coadjuvante nos casos de obstipação intestinal. Tratamento da síndrome do cólon irritável
  - Dose diária: 3 a 30 g do pó
  - Via de Administração: Oral
  - Restrição de uso
    - Venda sem prescrição médica - Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal
    - Venda sob prescrição médica - Tratamento da síndrome do cólon irritável
- A espécie também consta nas monografias da OMS

# RESUMO

- O principal produto de *P. ovata* alvo de estudos é a testa das sementes. Esta droga vegetal apresentou ação principalmente sobre a redução dos níveis de colesterol total e LDL em pacientes hipercolesterolêmicos, bem como efeito sobre o amolecimento das fezes e aumento da defecação diária em pacientes constipados.
- **Vias de Administração:** Uso oral.
- **Dose Diária:** As doses variaram de 3 g a 30 g/ dia.
- **Posologia (Dose e Intervalo):** Uso de 1 a 3 vezes ao dia.
- **Período de Utilização:** Nos estudos, variou de 1 semana a 3 meses. Sugere-se que o medicamento fitoterápico deve ser utilizado por, pelo menos, 14 dias.
- **Contra Indicações:** 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 disto, pacientes com dificuldade de controlar diabetes mellitus não devem fazer uso.
- **Grupos de Risco:** Sugere-se o uso com cautela por mulheres grávidas, visto que há indicativo de que as sementes e sua testa possam ser utilizadas popularmente como abortivas.
- **Precauções de Uso:** Eventualmente, a manipulação pode desencadear sensibilização e reações alérgicas. Por tal motivo, o pó deve ser retirado da embalagem com auxílio de uma colher e não vertido diretamente sobre o recipiente que receberá o produto. Alternativamente, o líquido (suco ou água) pode ser vertido vagarosamente sobre o pó ou ainda o pó pode ser imerso no líquido através de uma colher com fechamento. O ambiente de manipulação deve ser bem ventilado e/ou utilizar uma máscara de proteção. Consumir com uma grande quantidade de água.
- **Efeitos Adversos Relatados:** Relatos de flatulência e dores abdominais. Se as sementes forem consumidas sem hidratação, podem causar irritação gástrica, inflamação, obstrução mecânica e constipação. Hipersensibilidade também foi relatada.
- **Interações Medicamentosas Descritas:** Demonstrou diminuir as concentrações de lítio e carbamazepina. 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*.

# REFERÊNCIAS

- Missouri Botanical Garden [Internet]. Missouri Botanical Garden. 2013 [acesso em 18 de fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://www.tropicos.org>.
- 2. The International Plant Names Index [Internet]. The Royal Botanical Gardens, Kew, The Harvard University Herbaria, and Australian National Herbarium. 2013 [acesso em 18 de fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://www.ipni.org>.
- 3. Uehleke B, Ortiz M, Stange R. Cholesterol reduction using psyllium husks - Do gastrointestinal adverse effects limit compliance? Results of a specific observational study. *Phytomedicine*. 2008;15(3):153-9.
- 4. Zaman V, Manzoor SM, Zaki M, Aziz N, Gilani AUH. The presence of antiamebic constituents in psyllium husk. *Phytotherapy Research*. 2002;16(1):78-9.
- 5. Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde. 2013 [acesso em 18 de fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://www.decs.bvs.br>.
- 6. Medical Subject Headings [Internet]. National Center for Biotechnology Information. 2013 [acesso em 18 de fevereiro de 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
- 7. Basumallik AK. Erratum: Changes in serum lipid profile in atherosclerotic rats on feeding guava pulp and isabgol (Plantago ovata Forsk.) powder (*Pathophysiology* 1 (1994) 113-116)). *Pathophysiology*. 1994;1(4):283.
- 8. Kawatra A, Kapoor AC, Sehgal S. Hypocholesterolemic effect of Isabgol husk in overweight adults. *Nutrition Research*. 1990;10(10):1177-82.
- 9. Rezaeipoor R, Saeidnia S, Kamalinejad M. The effect of Plantago ovata on humoral immune responses in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;72(1-2):283-6.
- 10. Rahmatullah M, Haque ME, Mondol MRK, Mandal A, Azad MAZ, Seraj S, et al. Medicinal plants of the hodi: A disappearing tribe of bangladesh. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011;17(12):1103-8.
- 11. Dhar MK, Kaul S, Sareen S, Koul AK. Plantago ovata: Genetic diversity, cultivation, utilization and chemistry. *Plant Genetic Resources: Characterisation and Utilisation*. 2005;3(2):252-63.
- 12. Gilani AUH, Aziz N, Khan MA, Khan S, Zaman V. Laxative effect of ispaghula: Physical or chemical effect? *Phytotherapy Research*. 1998;12(SUPPL. 1):S63-S5.
- 13. Hannan JMA, Ali L, Khaleque J, Akhter M, Flatt PR, Abdel-Wahab YHA. Aqueous extracts of husks of Plantago ovata reduce hyperglycaemia in type 1 and type 2 diabetes by inhibition of intestinal glucose absorption. *British Journal of Nutrition*. 2006;96(1):131-7.
- 14. Saghir S, Iqbal MS, Hussain MA, Koschella A, Heinze T. Structure characterization and carboxymethylation of arabinoxylan isolated from Ispaghula (Plantago ovata) seed husk. *Carbohydrate Polymers*. 2008;74(2):309-17.
- 15. Van Craeyveld V, Delcour JA, Courtin CM. Extractability and chemical and enzymic degradation of psyllium (Plantago ovata Forsk) seed husk arabinoxylans. *Food Chemistry*. 2009;112(4):812-9.
- 16. Mehmood MH, Aziz N, Ghayur MN, Gilani AH. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (Ispaghula) in constipation and diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(5):1460-71.
- 17. Shahat AA, Ahmed HH, Hammouda FM, Ghaleb H. Regulation of Obesity and Lipid Disorders by Foeniculum vulgare Extracts and Plantago ovata in High-fat Diet-induced Obese Rats. *American Journal of Food Technology*. 2012;7(10):622-32.
- 18. United States of America. United States Pharmacopeia. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2012. 5089 p.
- 19. British Pharmacopeia Commission. British Pharmacopeia. London: The Stationery Office; 2009. 10952 p.
- 20. Henriques AT. Comunicação oral. 2014.

21. Bisset NG, Wichtl, M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. 2° ed. ed. Boca Raton: CRC Press; 2011.
22. Shamsa F, Zadeh SR, Shamsa H, Abdi K. A quantitative investigation on some toxic and non-toxic metals in popular medicinal herbs in Iranian market. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2009;8(2):95-9.
23. Van Craeyveld V, Delcour JA, Courtin CM. Ball milling improves extractability and affects molecular properties of psyllium (*Plantago ovata* Forsk) seed husk arabinoxylan. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2008;56(23):11306-11.
24. Romero AL, West KL, Zern T, Fernandez ML. The seeds from *Plantago ovata* lower plasma lipids by altering hepatic and bile acid metabolism in guinea pigs. Journal of Nutrition. 2002;132(6):1194-8.
25. Romero-Baranzini AL, Rodriguez OG, Yanez-Farias GA, Barron-Hoyos JM, Rayas-Duarte P. Chemical, physicochemical, and nutritional evaluation of plantago (*Plantago ovata* Forsk). Cereal Chemistry. 2006;83(4):358-62.
26. Arlian LG, Vyszynski-Moher DL, Lawrence AT, Schrotel KR, Ritz HL. Antigenic and allergenic analysis of psyllium seed components. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1992;89(4):866-76.
27. Kennedy JF, Sandhu JS, Southgate DAT. Structural data for the carbohydrate of ispaghula husk ex *Plantago ovata* forsk. Carbohydrate Research. 1979;75(C):265-74.
28. Laidlaw RA, Percival EGV. Studies on seed mucilages. Part III. Examination of a polysaccharide extracted from the seeds of *plantago ovata* forsk. Journal of the Chemical Society (Resumed). 1949:1600-7.
29. Laidlaw RA, Percival EGV. Studies of seed mucilages. Part V. Examination of a polysaccharide extracted from the seeds of *plantago ovata* forsk by hot water. Journal of the Chemical Society (Resumed). 1950:528-34.
30. Palanuvej C, Hokputsa S, Tunsaringkarn T, Ruangrunsi N. In vitro glucose entrapment and alpha-glucosidase inhibition of mucilaginous substances from selected Thai medicinal plants. Scientia Pharmaceutica. 2009;77(4):837-49.
31. Pollet A, Van Craeyveld V, Van De Wiele T, Verstraete W, Delcour JA, Courtin CM. In vitro fermentation of arabinoxylan oligosaccharides and low molecular mass arabinoxylans with different structural properties from wheat (*Triticum aestivum* L.) bran and psyllium (*Plantago ovata* Forsk) seed husk. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2012;60(4):946-54.
32. Sandhu JS, Hudson GJ, Kennedy JF. The gel nature and structure of the carbohydrate of ispaghula husk ex *Plantago ovata* Forsk. Carbohydrate Research. 1981;93(2):247-59.
33. Asvarujanon P, Ishizuka S, Hara H. Inhibitory effects of psyllium on rat mineral absorption were abolished by reduction of viscosity with partial hydrolysis. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry. 2004;68(8):1737-42.
34. Motamedi H, Darabpour E, Gholipour M, Seyyed Nejad SM. Antibacterial effect of ethanolic and methanolic extracts of *Plantago ovata* and *Olivaria decumbens* endemic in Iran against some pathogenic bacteria. International Journal of Pharmacology. 2010;6(2):117-22.
35. Nakamura Y, Trosko JE, Chang CC, Upham BL. Psyllium extracts decreased neoplastic phenotypes induced by the Ha-Ras oncogene transfected into a rat liver oval cell line. Cancer Letters. 2004;203(1):13-24.
36. Motamedi H, Darabpour E, Gholipour M, Seyyed Nejad SM. In vitro assay for the anti-brucella activity of medicinal plants against tetracycline-resistant *Brucella melitensis*. Journal of Zhejiang University: Science B. 2010;11(7):506-11.
37. Jamal S, Ahmad I, Agarwal R, Ahmad M, Osman SM. A novel oxo fatty acid in *Plantago ovata* seed oil. Phytochemistry. 1987;26(11):3067-9.
38. Gelpi E, Schneider H, Doctor VM, Tennison J, Oró J. Gas chromatographic-mass spectrometric identifications of the hydrocarbons and fatty acids of *Plantago ovata* seeds. Phytochemistry. 1969;8(10):2077-81.
39. Fischer MH, Yu N, Gray GR, Ralph J, Anderson L, Marlett JA. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). Carbohydrate Research. 2004;339(11):2009-17.
40. Nishibe S, Kodama A, Noguchi Y, Han Y. Phenolic compounds from seeds of *Plantago ovata* and *P. psyllium*. Natural Medicines. 2001;55(5):258-61.



- 41. Arjmandi BH, Sohn E, Juma S, Murthy SR, Daggy BP. Native and partially hydrolyzed psyllium have comparable effects on cholesterol metabolism in rats. *Journal of Nutrition*. 1997;127(3):463-9.
- 42. Antosch J, Hadzifejzovic N, Hubbert M, Prenner LN, Donner B, Schram J. Establishment of xylose in plantago ovata forssk. as a leading compound for quantification in raw material and finished product. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*. 2010;33(7-8):996-1004.
- 43. Shah GM, Khan MA, Ahmad M, Zafar M, Khan AA. Observations on antifertility and abortifacient herbal drugs. *African Journal of Biotechnology*. 2009;8(9):1959-64.
- 44. Mehmood KT, Umer H, Amir S, Qasim K, Khan SS, Ajmal SM, Kashif IM. Documentation of traditional knowledge about uses of medicinal plants found in Kirthar National Park, District Dadu, Sindh, Pakistan. *International Research Journal of Pharmacy*. 2012;3(12):74-8.
- 45. Abbasi AM, Khan MA, Ahmad M, Zafar M, Khan H, Muhammad N, et al. Medicinal plants used for the treatment of jaundice and hepatitis based on socio-economic documentation. *African Journal of Biotechnology*. 2009;8(8):1643-50.
- 46. Rifat uz Z, Akhtar MS, Khan MS. In vitro antibacterial screening of Anethum graveolens L. fruit, Cichorium intybus L. leaf, Plantago ovata L. seed husk and Polygonum viviparum L. root extracts against Helicobacter pylori. *International Journal of Pharmacology*. 2006;2(6):674-7.
- 47. Sohn VR, Giros A, Xicola RM, Fluvia L, Grzybowski M, Anguera A, et al. Stool-fermented Plantago ovata husk induces apoptosis in colorectal cancer cells independently of molecular phenotype. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(11):1591-602.
- 48. Grzybowski MN, Sapoznik VR, Xicola RM, Doyle BJ, Grzybowski J, Martinez TI, Anquera A, Llor X. Differential regulation of apoptosis induction by Plantago ovata husk in colorectal cancer cells. Induction of TNF-alpha apoptosis cascade in metastatic cells. *Gastroenterology*. 2009;136(5):A-226.
- 49. Sapoznik VR, Grzybowski MN, Xicola RM, Doyle BJ, Grzybowski J, Martinez TI, Anguera A, Llor X. Plantago ovata husk regulates cell cycle progression and Wnt signaling pathway crucial elements implicated in colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2009. p. A-226.
- 50. Leng-Peschlow E. Interference of dietary fibres with gastrointestinal enzymes in vitro. *Digestion*. 1989;44(4):200-10.
- 51. Mahmood T, Saeed S, Naveed I, Munir F, Raja GK. Assessment of antioxidative activities of extracts from selected Plantago species. *Journal of Medicinal Plant Research*. 2011;5(20):5172-6.
- 52. Anderson JW, Jones AE, Riddell-Mason S. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats. *Journal of Nutrition*. 1994;124(1):78-83.
- 53. Buhman KK, Furumoto EJ, Donkin SS, Story JA. Dietary psyllium increases fecal bile acid excretion, total steroid excretion and bile acid biosynthesis in rats. *Journal of Nutrition*. 1998;128(7):1199-203.
- 54. Buhman KK, Furumoto EJ, Donkin SS, Story JA. Dietary psyllium increases expression of ileal apical sodium-dependent bile acid transporter mRNA coordinately with dose-responsive changes in bile acid metabolism in rats. *Journal of Nutrition*. 2000;130(9):2137-42.
- 55. Chan MY, Heng CK. Sequential effects of a high-fiber diet with psyllium husks on the expression levels of hepatic genes and plasma lipids. *Nutrition*. 2008;24(1):57-66.
- 56. Fang C. Dietary psyllium reverses hypercholesterolemic effect of trans fatty acids in rats. *Nutrition Research*. 2000;20(5):695-705.
- 57. Fernandez ML, Ruiz LR, Conde AK, Sun DM, Erickson SK, McNamara DJ. Psyllium reduces plasma LDL in guinea pigs by altering hepatic cholesterol homeostasis. *Journal of Lipid Research*. 1995;36(5):1128-38.
- 58. Galisteo M, Morón R, Rivera L, Romero R, Anguera A, Zarzuelo A. Plantago ovata husks-supplemented diet ameliorates metabolic alterations in obese Zucker rats through activation of AMP-activated protein kinase. Comparative study with other dietary fibers. *Clinical Nutrition*. 2010;29(2):261-7.
- 59. Galisteo M, Sánchez M, Vera R, González M, Anguera A, Duarte J, et al. A diet supplemented with husks of Plantago ovata reduces the development of endothelial dysfunction, hypertension, and obesity by affecting adiponectin and TNF- $\alpha$  in Zucker rats. *Journal of Nutrition*. 2005;135(10):2399-404.
- 60. Moreaux SJJ, Nichols JL, Bowman JGP, Hatfield PG. Psyllium Lowers Blood Glucose and Insulin Concentrations in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2011;31(4):160-5.

- 61. Leng-Peschlow E. Plantago ovata seeds as dietary fibre supplement: Physiological and metabolic effects in rats. *British Journal of Nutrition*. 1991;66(2):331-49.
- 62. Rodríguez-Cabezas ME, Gálvez J, Camuesco D, Lorente MD, Concha A, Martínez-Augustin O, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of dietary fiber (Plantago ovata seeds) in HLA-B27 transgenic rats. *Clinical Nutrition*. 2003;22(5):463-71.
- 63. Rodríguez-Cabezas ME, Gálvez J, Lorente MD, Concha A, Camuesco D, Azzouz S, et al. Dietary fiber down-regulates colonic tumor necrosis factor  $\alpha$  and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitic rats. *Journal of Nutrition*. 2002;132(11):3263-71.
- 64. Satchithanandam S, Klurfeld DM, Calvert RJ, Cassidy MM. Effects of dietary fibers on gastrointestinal mucin in rats. *Nutrition Research*. 1996;16(7):1163-77.
- 65. Vassallo EC, Povedano A, Pupo Neto JdA, Paulo FL. The influence of Plantago ovata (dietetic fiber) administration on the colonic wall protection in the acetic acid induced inflammatory colitis: An experimental stereologic study in rats. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2007;34(6):385-91.
- 66. Cheng Y, Ohlsson L, Duan RD. Psyllium and fat in diets differentially affect the activities and expressions of colonic sphingomyelinases and caspase in mice. *British Journal of Nutrition*. 2004;91(5):715-23.
- 67. Cohen LA, Zhao Z, Zang EA, Wynn TT, Simi B, Rivenson A. Wheat bran and psyllium diets: Effects on N-methylnitrosourea-induced mammary tumorigenesis in F344 rats. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(13):899-907.
- 68. Abraham ZD, Mehta T. Three-week psyllium-husk supplementation: Effect on plasma cholesterol concentrations, fecal steroid excretion, and carbohydrate absorption in men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1988;47(1):67-74.
- 69. Sierra M, Garcia JJ, Fernández N, 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.
- 70. Rigaud D, Paycha F, Meulemans A, Merrouche M, Mignon M. Effect of psyllium on gastric emptying, hunger feeling and food intake in normal volunteers: A double blind study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1998;52(4):239-45.
- 71. Marlett JA, Kajs TM, Fischer MH. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(3):784-9.
- 72. Gelissen IC, Brodie B, Eastwood MA. Effect of Plantago ovata (psyllium) husk and seeds on sterol metabolism: Studies in normal and ileostomy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;59(2):395-400.
- 73. Solà R, Godàs G, Ribalta J, Vallvé JC, Girona J, Anguera A, et al. Effects of soluble fiber (Plantago ovata husk) on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in men with ischemic heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(4):1157-63.
- 74. Miettinen TA, Tarpila S. Serum lipids and cholesterol metabolism during guar gum, plantago ovata and high fibre treatments. *Clinica Chimica Acta*. 1989;183(3):253-62.
- 75. Dennison BA, Levine DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia. *Journal of Pediatrics*. 1993;123(1):24-9.
- 76. Anderson JW, Allgood LD, Turner J, Oeltgen PR, Daggy BP. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70(4):466-73.
- 77. Ganji V, Kuo J. Serum lipid responses to psyllium fiber: Differences between pre- and post-menopausal, hypercholesterolemic women. *Nutrition Journal*. 2008;7(1).
- 78. Solà R, Bruckert E, Valls RM, Narejos S, Luque X, Castro-Cabezas M, et al. Soluble fibre (Plantago ovata husk) reduces plasma low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, insulin, oxidised LDL and systolic blood pressure in hypercholesterolaemic patients: A randomised trial. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):630-7.
- 79. Olson BH, Anderson SM, Becker MP, Anderson JW, Hunninghake DB, Jenkins DJA, et al. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: Results of a meta-analysis. *Journal of Nutrition*. 1997;127(10):1973-80.
- 80. Ribas SA. Investigação do efeito terap utico do Psyllium sobre a dislipidemia infanto-juvenil: Universidade Federal do Para; 2011.

- 81. Pal S, Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors. *Obesity Reviews*. 2012;13(11):1034-47.
- 82. Ziai SA, Larijani B, Fakhrzadeh H, Dastpak A, Bandarian F, Rezai A, et al. Study of Psyllium (*Plantago ovata* L.) effects on diabetes and lipidemia in the Iranian type II diabetic patients. *Journal of Medicinal Plants*. 2004;3(12):41-50.
- 83. Ziai SA, Larijani B, Akhoondzadeh S, Fakhrzadeh H, Dastpak A, Bandarian F, et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;102(2):202-7.
- 84. Moreno LA, Tresaco B, Bueno G, Fleita J, Rodríguez G, Garagorri JM, et al. Psyllium fibre and the metabolic control of obese children and adolescents. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2003;59(3):235-42.
- 85. Jarjis HA, Blackburn NA, Redfern JS, Read NW. The effect of ispaghula (Fybogel and Metamucil) and guar gum on glucose tolerance in man. *British Journal of Nutrition*. 1984;51(3):371-8.
- 86. Tomás-Ridocci M, Añón R, Mínguez M, Zaragoza A, Ballester J, Benages A. The efficacy of *Plantago ovata* as a regulator of intestinal transit. A double-blind study compared to placebo. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 1992;82(1):17-22.
- 87. Voderholzer WA, Schatke W, 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.
- 88. Chaplin MF, Chaudhury S, Dettmar PW, Sykes J, Shaw AD, Davies GJ. Effect of ispaghula husk on the faecal output of bile acids in healthy volunteers. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2000;72(5):283-92.
- 89. Block LH. Management of constipation with a refined psyllium combined with dextrose. *American Journal of Digestive Diseases*. 1947;14(2):64-74.
- 90. McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, Diersing PS, Miner PB, Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1998;12(5):491-7.
- 91. Pucciani F, Raggioli M, Ringressi MN. Usefulness of psyllium in rehabilitation of obstructed defecation. *Techniques in Coloproctology*. 2011;15(4):377-83.
- 92. Crocetti D, V, F., La Torre, V., Orsi, E., De Anna, L., La Torre, F. Psyllium fiber food supplement in the management of stoma patients: results of a comparative prospective study. *Techniques in Coloproctology*. 2013;DOI 10.1007/s10151-013-0983-1.
- 93. Marteau P, Flourié B, Cherbut C, Corrèze JL, Pellier P, Seylaz J, et al. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. *Gut*. 1994;35(12):1747-52.
- 94. Perez-Miranda M, Gomez-Cedenilla A, León-Colombo T, Pajares J, Mate-Jimenez J. Effect of fiber supplements on internal bleeding hemorrhoids. *Hepato-Gastroenterology*. 1996;43(12):1504-7.
- 95. Kecmanović D, Pavlov M, Ceranić M, Sepetkovski A, Kovacević P, Stamenković A, et al. *Plantago ovata* (Laxomucil) after hemorrhoidectomy. *Acta Chirurgica Iugoslavica*. 2004;51(3):121-3.
- 96. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS, Kerkez MD, Rankovic VI, Masirevic VP. Bulk agent *Plantago ovata* after Milligan-Morgan hemorrhoidectomy with Ligasure™. *Phytotherapy Research*. 2006;20(8):655-8.
- 97. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (Dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94(2):427-33.
- 98. López JC, Villanueva R, Martínez-Hernández D, Albaladejo R, Regidor E, Calle ME. *Plantago ovata* consumption and colorectal mortality in Spain, 1995-2000. *Journal of Epidemiology*. 2009;19(4):206-11.
- 99. Turnbull WH, Thomas HG. The effect of a *Plantago ovata* seed containing preparation on appetite variables, nutrient and energy intake. *International Journal of Obesity*. 1995;19(5):338-42.
- 100. Pal S, Khossousi A, Binns C, Dhaliwal S, Radavelli-Bagatini S. The effects of 12-week psyllium fibre supplementation or healthy diet on blood pressure and arterial stiffness in overweight and obese individuals. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(5):725-34.

- 101. Bernedo N, García M, Gastaminza G, Fernández E, Bartolomé B, Algorta J, et al. Allergy to laxative compound (Plantago ovata seed) among health care professionals. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2008;18(3):181-9.
- 102. Bernedo N, González I, Fernández E, Gastaminza G, Audicana MT, Muñoz D. Plantago ovata allergy: Prevalence study among health care personnel. *Alergología e Inmunología Clínica*. 2002;17(2):119-20.
- 103. Machado L, Zetterström O, Fagerberg E. Occupational allergy in nurses to a bulk laxative. *Allergy*. 1979;34(1):51-5.
- 104. Hoffman DJ, Lewis JP. Psyllium: Keeping this boon for patients from becoming a bane for providers. *Journal of Family Practice*. 2006;55(9):770-2.
- 105. Balbino EE, Dias MF. Pharmacovigilance: A step towards the rational use of herbs and herbal medicines. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2010;20(6):992-1000.
- 106. Emmanuel AV, Tack J, Quigley EM, Talley NJ. Pharmacological management of constipation. *Neurogastroenterology and Motility*. 2009;21(Suppl. 2):41-54.
- 107. Organização Mundial da Saúde. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2007.
- 108. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000;355(9198):134-8.
- 109. Jose-Diez M, Garcia, J. J., Prieto, C., Fernandez, N., Sahagun, A., Sierra, M. The hydrosoluble fiber Plantago ovata husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration. *Journal of Neurological Sciences*. 2008;271:15-20.
- 110. Fernández N, Diez MJ, Terán MT, García JJ, Calle AP, Sierra M. Influence of two commercial fibers in the pharmacokinetics of ethinylestradiol in rabbits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998;286(2):870-4.
- 111. García JJ, Fernández N, Diez MJ, Sahagún A, González A, Alonso ML, et al. Influence of two dietary fibers in the oral bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ethinyloestradiol. *Contraception*. 2000;62(5):253-7.
- 112. Organização Mundial da Saúde. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 1999.