

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Plantago major* L. (TANCHAGEM)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa

Fonte de recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/2012

Brasília

2014

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fotos de <i>Plantago major</i>	1
Figura 2 – Cromatografia em camada delgada (A) do extrato das folhas de <i>P. major</i> , (B) ácido cafeico ($R_f = 0,35$), (C) ácido clorogênico ($R_f = 0,58$)	8
Figura 3 – Estruturas químicas dos ácidos fenólicos detectados em <i>P. major</i> na prospecção realizada por Braz e colaboradores (2012)	8
Figura 4 – Estruturas químicas dos iridoides glicosídeos descritos nos derivados de <i>P. major</i> . (A) aucubina: em folhas e raízes; (B) majorosídeo: em raízes da planta	10
Figura 5 – Estruturas químicas dos ácidos triterpênicos descritos em derivados das folhas e das sementes de <i>P. major</i> , assim como na planta inteira	10
Figura 6 – Fórmula estrutural do polifenol denominado plantamajosídeo	11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características da notificação de <i>Plantago major</i> L., conforme anexo da RCD N° 10, de 09/03/2010	17
Tabela 2 – Medicamentos fitoterápicos compostos registrados na ANVISA com nome científico <i>Plantago major</i> L.	42
Tabela 3 – Depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie <i>Plantago major</i> na WIPO	43
Tabela 4 – Registros de depósito de patente com fim medicamentoso para a espécie <i>P. major</i> no EPO	46
Tabela 5 – Depósito de patente para a espécie <i>P. major</i> no JPIO	48

LISTA DE ABREVIACOES

CCD	Cromatografia em camada delgada
DE ₅₀	Dose eficaz mediana
HSV-1	Vírus <i>Herpes simplex</i> tipo 1
HSV-2	Vírus <i>Herpes simplex</i> tipo 2
XTT	Hidróxido de tetrazólio
CIM	Concentração inibitória mínima
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
IP	ndice de placa
DL ₅₀	Dose letal media
ISG	ndice de sangramento gengival
CI ₅₀	Concentração inibitória média
IgG	Imunoglobulina humana
COX-1	Cicloxigenase 1
COX-2	Cicloxigenase 2
FSC	Fluido supercrítico
LOX-12	Lisil-oxidase 12
UFC	Unidades formadoras de colônia
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
GGT	Gama-glutamil transferase
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
5-FU	5-Fluorouracil

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	1
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA	1
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA	1
1.3 FAMÍLIA	1
1.4 FOTO DA PLANTA	1
1.5 NOMENCLATURA POPULAR	1
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	2
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS	2
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS	3
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL	3
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	3
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	3
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES	3
3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE	4
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL	4
3.1.1 Caracteres organolépticos	4
3.1.2 Requisitos de pureza	4
3.1.2.1 <i>Perfil de contaminantes comuns</i>	4
3.1.2.2 <i>Microbiológico</i>	4
3.1.2.3 <i>Teor de umidade</i>	4
3.1.2.4 <i>Metal pesado</i>	4
3.1.2.5 <i>Resíduos químicos</i>	4
3.1.2.6 <i>Cinzas</i>	4
3.1.3 Granulometria	4
3.1.4 Prospecção fitoquímica	4
3.1.5 Testes físico-químicos	5
3.1.6 Testes de identificação	5
3.1.7 Testes de quantificação	5

3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não	5
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade	6
3.2 DERIVADO VEGETAL	6
3.2.1 Descrição	6
3.2.2 Método de obtenção	6
3.2.3 Caracteres organolépticos	7
3.2.4 Requisitos de pureza	7
3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns	7
3.2.4.2 Microbiológico	7
3.2.4.3 Teor de umidade	7
3.2.4.4 Metal pesado	7
3.2.4.5 Resíduos químicos	7
3.2.5 Testes físico-químicos	7
3.2.6 Prospecção fitoquímica	7
3.2.7 Testes de identificação	8
3.2.8 Testes de quantificação	9
3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não	9
3.3 PRODUTO FINAL	12
3.3.1 Forma farmacêutica	12
3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica	13
3.3.3 Requisitos de pureza	14
3.3.4 Resíduos químicos	14
3.3.5 Prospecção fitoquímica	14
3.3.6 Testes de identificação	14
4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA	15
4.1 USOS POPULARES / TRADICIONAIS	15
4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS	16
4.3 ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS	18
4.3.1 Ensaios toxicológicos	18
4.3.1.1 Toxicidade aguda	18
4.3.1.2 Toxicidade subcrônica	19

4.3.1.3 Toxicidade crônica	20
4.3.1.4 Genotoxicidade	20
4.3.1.5 Sensibilização dérmica	20
4.3.1.6 Irritação cutânea	20
4.3.1.7 Irritação ocular	21
4.3.2 Ensaios farmacológicos	21
4.3.2.1 Ensaios <i>in vitro</i>	21
4.3.2.1.1 Atividade antimicrobiana	22
4.3.2.1.2 Atividade anti-inflamatória	25
4.3.2.1.3 Atividade antiviral	26
4.3.2.1.4 Atividade citotóxica	26
4.3.2.1.5 Atividade cicatrizante	27
4.3.2.2 Ensaios <i>in vivo</i>	28
4.3.2.2.1 Atividade anti-inflamatória	28
4.3.2.2.2 Atividade antitumoral e citotóxica	29
4.3.2.2.3 Atividade cicatrizante	31
4.3.2.2.4 Atividade antiúlcera e gastroprotetora	32
4.3.2.2.5 Atividade hepatoprotetora	33
4.3.2.2.6 Atividade antimicrobiana	34
4.3.2.3 Ensaios <i>ex vivo</i>	35
4.4 ESTUDOS CLÍNICOS	35
4.4.1 Fase I	35
4.4.2 Fase II	36
4.4.3 Fase III	38
4.4.4 Fase IV	38
4.4.5 Estudos observacionais	39
4.4.5.1 Farmacológicos	39
4.4.5.1 Toxicológicos	39
4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO	39
4.5.1 Vias de Administração	40
4.5.2 Dose Diária	40
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)	40

4.5.4 Período de Utilização	40
4.5.5 Contra Indicações	40
4.5.6 Grupos de Risco	40
4.5.7 Precauções de Uso	40
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados	41
4.5.9 Interações Medicamentosas	41
4.5.9.1 <i>Descritas</i>	41
4.5.9.2 <i>Potenciais</i>	41
4.5.10 Informações de Superdosagem	41
4.5.10.1 <i>Descrição do quadro clínico</i>	41
4.5.10.2 <i>Ações a serem tomadas</i>	41
5 INFORMAÇÕES GERAIS	42
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA	42
5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	42
5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	43
5.4 ROTULAGEM	43
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	43
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL	43
5.7 DIVERSOS	49

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

Plantago major L. (1-3).

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Plantago borysthenica Wissjul., *Plantago dregeana* Decne., *Plantago gigas* H. Lév., *Plantago intermedia* Gilib., *Plantago jehohlensis* Koidz., *Plantago latifolia* Salisb., *Plantago macronipponica* Yamam., *Plantago officinarum* Crantz, *Plantago pauciflora* Gilib., *Plantago sawadai* (Yamam.) Yamam., *Plantago sinuata* Lam., *Plantago villifera* Kitag (1).

1.3 FAMÍLIA

Plantaginaceae (1-3).

1.4 FOTO DA PLANTA



Figura 1. Fotos de *Plantago major*. Fonte: Dra. Ana Maria Soares Pereira, Ribeirão Preto, São Paulo (fotos A e C) e Horto Didático de Plantas Medicinais do HU (2014) (foto B) (4).

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

No Brasil, a espécie *P. major* é conhecida como tanchagem maior (5-7), tranchagem (8), transagem (9, 10), tansagem (11), plantagem, língua de vaca (5), trançagem (12), ou ainda, como tançagem (13). No Peru e em outros países castelhanos, a espécie é conhecida tradicionalmente como "llantén" (14-19). Já na América do Norte e em outros países de língua inglesa, é denominada de "broad-leaf plantain", "broad-leaved plantain", "cart-track-plant",

"great plantain", "white-man's-foot" (20), ou ainda, somente de "plantain" (20-24). Na China tem como nome popular: "da che qian" (25).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Esta planta tem origem no Norte da Europa e Ásia Central, adaptando-se bem a regiões tropicais (26). No Brasil, *Plantago major* está distribuída em diversos domínios fitogeográficos: Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica e Pampa, sendo encontrada desde o norte até o sul do país (2).

1.7 OUTRAS INFORMAÇÕES (OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS)

O nome popular "plantain" é utilizado para designar tanto *Plantago major* L., quanto espécies de *Musa*, como *Musa acuminata* Colla e *Musa paradisiaca* L. (1).

2. INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA/ÓRGÃO VEGETAL

Não foram encontrados dados em compêndios oficiais. Folhas e sementes são as partes da planta mais comumente utilizadas (26).

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Não foram encontrados dados em compêndios oficiais para a planta. *Plantago major* L. é uma planta de aproximadamente 15 cm de altura. Suas folhas crescem em forma de rosetas e são de ovaladas a elípticas com nervação paralela. As folhas são glabras e suas extremidades são irregularmente dentadas. As flores são pequenas, marrom-esverdeadas e estão dispostas em longas espículas não ramificadas de até 25 cm que crescem da base da roseta, *P. major* é polinizada pelo vento e produz grande quantidade de sementes, até 20000 por planta. Suas sementes são pequenas e ovais (0,4-0,8 x 0,8-1,5 mm) e possuem sabor levemente amargo (27).

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Informação não descrita nas referências consultadas.

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

Informação não descrita nas referências consultadas.

3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.1.2.2 Microbiológico

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.1.2.3 Teor de umidade

Nas referências consultadas o teor de umidade nas folhas frescas da planta variou de 11,1 a 25,0% (28, 29).

3.1.2.4 Metal pesado

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.1.2.5 Resíduos químicos

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.1.2.6 Cinzas

O teor de cinzas totais encontrado para o material vegetal, nos estudos correspondentes, variou de 11,5 a 13,7% (28, 30).

3.1.3 Granulometria

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.1.4 Prospecção fitoquímica

Nos testes realizados para a busca de metabólitos secundários, foram encontrados resultados positivos para alcaloides e flavonoides, no pó das folhas da planta (29, 31).

No estudo realizado por De Lima Neto (1991) (28), o teor de macro e micronutrientes foi avaliado. Os valores para os macronutrientes foram: nitrogênio: 2,28%; fósforo: 0,28%; potássio: 2,83%; cálcio: 1,26%; magnésio: 0,37%; enxofre: 0,22%. Para os micronutrientes foram: boro: 9 ppm; cobre: 7 ppm; ferro: 288 ppm; manganês: 60 ppm; zinco: 33 ppm. Guil-Guerrero (2001) (32) realizou análise das folhas da planta, demonstrando baixo conteúdo de carboidratos: 1,99 g/100 g peso seco. *P. major* apresentou, ainda, alto conteúdo de vitamina C (45,1 mg/100 g peso seco) e cálcio (108 mg/100 g).

Freitas e colaboradores (2008) (33) avaliaram o teor dos macronutrientes na espécie *P. major* cultivada em estufa, sob 5 diferentes tratamentos, com e sem fungos, além de 4 diferentes quantidades de fósforo no solo. Observou-se que, na ausência de fósforo, o microrganismo *Glomus clarum* aumentou o rendimento de matéria seca da planta em 898%, o teor de enxofre em 149% e o teor de cálcio em 79%, ao passo que *G. margarita*, em relação ao controle, aumentou o rendimento de matéria seca e o conteúdo de potássio em 238% e 29%, respectivamente.

3.1.5 Testes físico-químicos

De Lima Neto (1991) (28) determinou o teor de suco e o pH do mesmo, a partir da planta fresca. O teor de suco encontrado foi de 40%. O resíduo de suco foi avaliado em 3,8%. E, por fim, o pH do suco foi de 5,6. Braz e colaboradores (2012) (30) determinaram o teor de extrativos nas folhas da planta, cujo valor encontrado foi de $42,70 \pm 0,77$.

3.1.6 Testes de identificação

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.1.7 Testes de quantificação

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

O conteúdo de polifenóis totais na droga vegetal, seca à temperatura ambiente, foi de 4,6% (34). O teor de flavonoides obtido para o pó das folhas foi de 0,09% (p/p), expressos em relação à quercetina (29).

Em estudo realizado por Makhmudov e colaboradores (2011) (34), foi feita cromatografia em papel, usando sistema n-butanol:ácido acético:água (40:12:28), que

possibilitou a identificação de onze compostos polifenólicos. Ácido gálico, rutina, luteolina, isoramnetina, hiperosídeo, quercetina, 1,2,3,4,6-penta-*O*-galoil- β -D-glicose, 1,2,3-tri-*O*-galoil- β -D-glicose, 1,3,4,6-tetra-*O*-galoil- β -D-glicose, hexa-hidróxi-difenoil-1-(*O*-2-*O*-galoil- β -D-glicopiranosídeo)-1-(*O*- β -D-xilopiranosídeo) diéster e hexa-hidróxi-difenoil-1-(*O*- β -D-glicopiranosídeo)-2-(*O*-4-*O*-galoil- β -D-glicopiranosídeo) diéster foram encontrados.

Barton e colaboradores (2006) (35) avaliaram a influência do cultivo solitário ou em vizinhança a outras plantas no crescimento e teor de iridoide glicosídeos em *Plantago major*. As folhas da planta, após os cultivos em estufa, foram analisadas por cromatografia gasosa. Verificou-se aumento no teor de aucubina (iridoide glicosídeo) quando do cultivo com plantas vizinhas, possivelmente associado a uma competição e defesa da planta.

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

Não há monografia em compêndios oficiais para os derivados de *P. major* L. As referências consultadas citam diferentes tipos de soluções extrativas como derivados de folhas, caules, flores, sementes e raízes da planta, sendo as mais citadas: extratos aquosos fluidos (incluindo decoctos e infusos), extratos aquosos secos, extratos hidroalcoólicos secos, extratos hidroalcoólicos fluidos, extratos metanólicos fluidos e extratos metanólicos secos. Também são descritos como derivados, apresentando menor número de citações: extratos acetônicos, hexânicos, clorofórmicos, diclorometânicos, acetato de etila e acetônitrílicos secos, bem como extratos fluidos diclorometânicos, clorofórmicos e obtidos por fluido supercrítico.

3.2.2 Método de obtenção

De acordo com as referências consultadas, diferentes métodos extrativos são empregados para a obtenção de extratos de *P. major*: maceração estática e dinâmica, decocção, infusão, turbólise, percolação em aparelho tipo Soxhlet, refluxo e extração em banho de ultrassom. A maioria dos estudos avaliados descreve a obtenção dos extratos por maceração, extração em aparelho tipo Soxhlet, ou infusão.

Os estudos avaliados apresentaram diferentes proporções droga vegetal – líquido

extrator, variando entre 1:1 (p/v) e 1:200 (p/v). Foi constatado que, aproximadamente 50% dos trabalhos avaliados não apresentaram esta informação na descrição do método de obtenção dos extratos.

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

A perda por dessecação, determinada por Braz e colaboradores (2012) (30), foi realizada utilizando extrato etanólico (50%) das folhas de *Plantago major*. O teor de umidade foi de $9,87 \pm 0,19\%$, estando este valor dentro da faixa de referência utilizada, variando de 8 a 14 (36).

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 físicoquímicos

Informação não descrita nas referências consultadas.

3.2.6 Prospecção fitoquímica

Em extratos das sementes da planta, os testes foram positivos para flavonoides, esteróis, taninos, carboidratos (37, 38), saponinas, alcalóides (37) e triterpenos (38).

Já para extratos das folhas, compostos fenólicos em geral (30), flavonoides (29-31, 38-

40), taninos (30, 38, 39), alcaloides (29, 31, 39), esteróis insaturados, triterpenos, carboidratos, lactonas/ésteres, proteínas/aminoácidos (39), antraquinonas reduzidas, cumarinas e esteroides livres foram verificados (40).

Braz e colaboradores (2012) (30) realizaram, ainda, a análise cromatográfica dos extratos das folhas de *P. major* (Figura 2). Para esta análise, foi utilizada cromatografia em camada delgada (CCD), em placa de sílica gel e a fase móvel empregada foi tolueno:acetato de etila:metanol:ácido fórmico (75:25:10:6). Ácidos cafeico e clorogênico foram utilizados como substâncias-padrão (Figura 3), sendo possível observar que esses ácidos apresentaram manchas correspondentes às do perfil cromatográfico do extrato de *P. major*, com coloração azul-clara, verificando-se uma correspondência entre as bandas dos padrões e as do extrato.

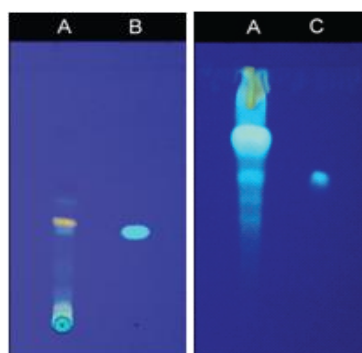


Figura 2: Cromatografia em camada delgada (A) do extrato das folhas de *P. major*, (B) ácido cafeico ($R_f = 0,35$), (C) ácido clorogênico ($R_f = 0,58$). Fase estacionária: gel de sílica 60 F254. Fase móvel: tolueno:acetato de etila:metanol:ácido fórmico (75:25:10:6, v/v/v/v). Detecção: reagente natural. Fonte: Braz e colaboradores (2012) (30).

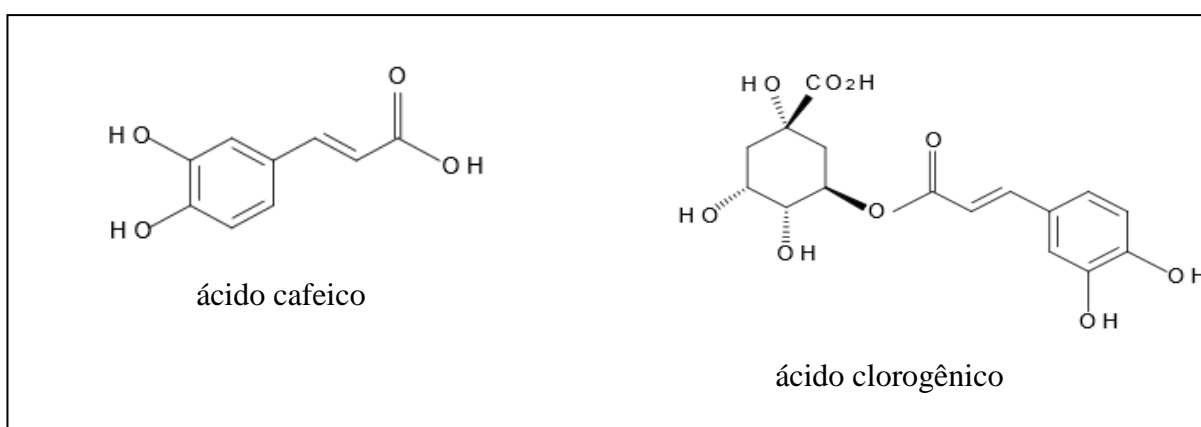


Figura 3. Estruturas químicas dos ácidos fenólicos detectados em *P. major* na prospecção realizada por Braz e colaboradores (2012) (30).

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

A maioria dos estudos consultados relata a avaliação de derivados das folhas da planta. Derivados obtidos de sementes, raízes, partes aéreas e da planta inteira também foram descritos. Para as folhas, iridoides glicosídeos, dentre eles: aucubina (41), assim como xiloglicanos (42), polissacarídeos, em especial a pectina PMII (43-49), ácidos triterpênicos (50): oleanólico (51, 52) e ursólico (51-53) e ácidos orgânicos em menor quantidade: ácido tartárico, ácido cítrico e ácido succínico (54), bem como alguns compostos não-aromáticos (55) foram relatados.

Os polifenóis foram extensamente descritos nos derivados das folhas de *P. major* (29, 56-61), como exemplo: plantamajosídeo (59-61), verbascosídeo (59), acteosídeo (62), baicaleína (63), escutelareína e seus derivados glicosilados (63, 64), luteolina (65), apigenina (65, 66), esculetina (66), canferol (66), ácidos hidroxicinâmicos: ácido clorogênico e neoclorogênico (67), bem como outros derivados glicosilados (61, 65) foram encontrados.

Também foi analisado o conteúdo de carotenoides, vitaminas (68) e a porção lipídica de extratos das folhas, sendo encontrados ácidos graxos como: ácido linolênico, palmítico, oleico, linoleico (69, 70), esteárico e mirístico (70).

Nas sementes, muitos dos compostos citados acima também foram descritos, como fenólicos (59, 71), dentre eles: verbascosídeo (72), polissacarídeos (73, 74) e ácidos graxos, com destaque para: palmítico, esteárico, oleico, linoleico e linolênico (75), ácidos triterpênicos, como: ácido oleanólico e ursólico (52).

Nas raízes observou-se presença de sitosterol e ergosterol (76). Para as partes aéreas são descritos ácidos fenólicos e flavonoides, com destaque para a luteolina (77) e iridoides glicosídeos, como aucubina e majorosídeo (78, 79).

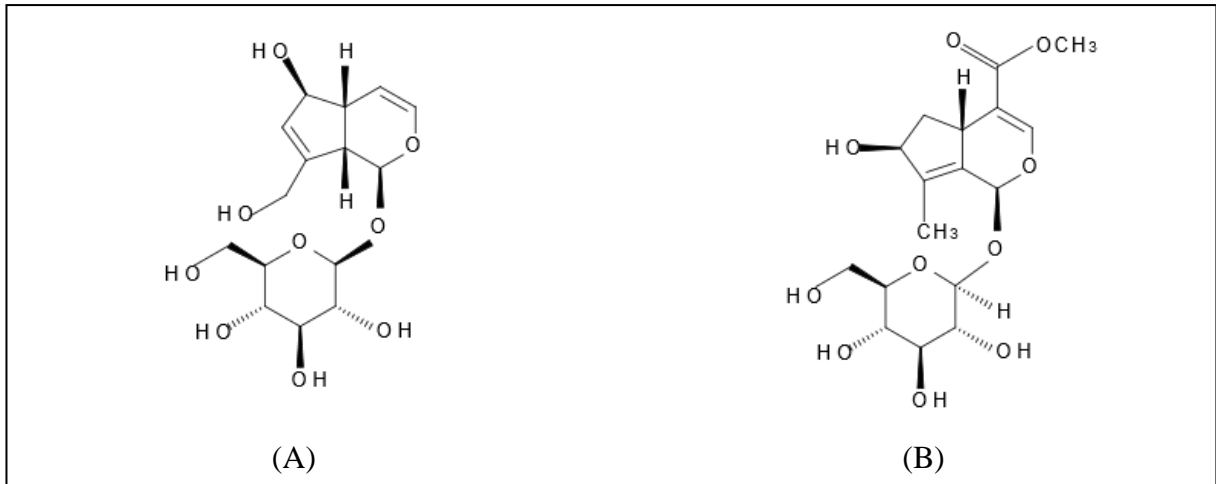


Figura 4. Estruturas químicas dos iridoides glicosídeos descritos nos derivados de *P. major*. (A) aucubina: em folhas (41) e raízes (78, 79); (B) majorosídeo: em raízes da planta (78, 79).

Na planta inteira é relatada a presença de compostos fenólicos (80-82), identificando-se os ácidos cafeico e gálico (81), terpenos (83), ácidos graxos e terpênicos, como: oleanólico (84, 85), ursólico, linoleico, linolênico e palmítico (84).

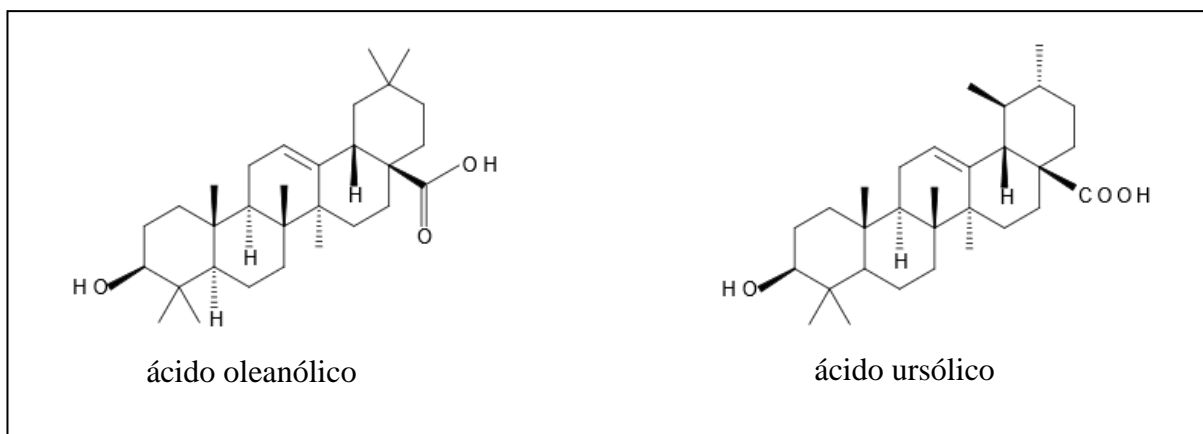


Figura 5. Estruturas químicas dos ácidos triterpênicos descritos em derivados das folhas (51-53) e das sementes de *P. major* (52), assim como na planta inteira (84, 85).

Stef e colaboradores (2010) (86) avaliaram o teor de fenóis totais em trinta e três espécies diferentes de plantas, dentre elas: *Plantago major*, pelo método de Folin-Ciocalteu. O teor de fenóis totais foi de 423 μg de Trolox /g. Este valor ficou na média das plantas estudadas (conteúdos variaram de 1168 a 84 μg de Trolox/g).

Em estudo realizado com o objetivo de avaliar a influência das temperaturas de secagem das amostras no conteúdo de polifenóis, observou-se que os conteúdos de P1 (composto não-identificado), plantamajosídeo e P3 (outro composto não-identificado) foram

58%, 68% e 52%, respectivamente. Esses teores foram mais elevados nas amostras liofilizadas em comparação com as amostras secas a 50°C. Verificou-se que a secagem do material vegetal sob temperaturas mais elevadas provocou diminuição nos teores dos compostos avaliados. Porém, considerando os custos elevados do método de liofilização, os autores optaram pela secagem convencional do material vegetal sob temperaturas de até 30°C (59).

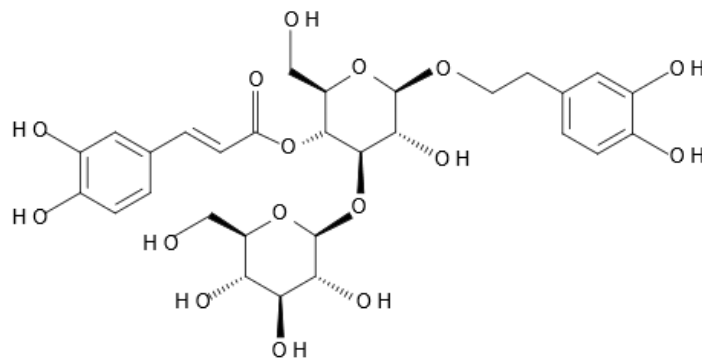


Figura 6. Fórmula estrutural do polifenol denominado plantamajosídeo.

Em revisão realizada por Ahmad e colaboradores (2003) (87), os autores relatam os compostos isolados da planta, incluindo: ácido ascórbico, ácido ferúlico, niacina, ácido gentísico, plantagonina, planteose, ácido salicílico, plantastina, ácido ursólico e ácido vanílico, citando os trabalhos de Santos e colaboradores (1981) (88) e de Jaganath e colaboradores (2000) (89).

Já na revisão de Rønsted e colaboradores (2000) (90), foram encontrados, nos artigos analisados, aucubina e melitosídeo, além de asperulosídeo. De planta coletada no Egito foram isolados melampirosídeo, plantarenalósídeo e ixorosídeo. Majorosídeo foi encontrado em coleções da Bulgária e Mongólia. 10-hidróximajorosídeo e 10-acetóximajorosídeo também foram encontrados. Isolou-se, adicionalmente, ácido geniposídico, gardosídeo, verbascosídeo e plantamajosídeo.

Samuelsen (2000) (91) apresenta extensa revisão sobre os compostos já isolados e identificados na planta. Nas sementes, existem relatos da presença de carboidratos tanto mono, quanto polissacarídicos e das pectinas PMI e PMII. Ácidos graxos também foram isolados das sementes, principalmente, os insaturados. Na planta ainda foram encontrados os alcaloides indicaína e plantagonina. Derivados do ácido cafeico foram observados no extrato metanólico, sendo o majoritário: plantamajosídeo; enquanto que derivados do ácido clorogênico verificados no extrato aquoso. Flavonoides, iridoide glicosídeos, vitaminas e

outros terpenos, como ácidos ursólico e oleanólico, foram isolados, principalmente, das folhas da planta.

3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

Algumas formas farmacêuticas já foram descritas para os derivados obtidos, principalmente, de folhas da planta. A maioria dos estudos utilizou associação do extrato de *P. major* a outros extratos vegetais. Somente dois estudos do mesmo autor fizeram referência à utilização de extrato da planta de forma isolada. Rodriguez Pargas e colaboradores (1996) (92, 93) desenvolveram creme contendo 15 mL do extrato hidroalcoólico das folhas da planta seca, que foram adicionados a 100 gramas de unguento hidrofílico, sendo a concentração final do creme expressa como 20,7 g de sólidos para cada grama de unguento.

Cordeiro (2005) (29) descreveu o preparo de gel dentifrício para higiene bucal, através da extração, por turbólise, de 10 gramas das folhas da planta pulverizadas, adicionadas de 90 gramas de etanol a 70%, com tempo de agitação de 10 minutos. O gel continha uma mistura de extratos vegetais a 12% (p/p), a qual foi preparada com quatro gramas do extrato hidroalcoólico de *P. major* e 2 gramas de demais extratos: *Nasturtium officinale*, *Rosmarinus officinalis*, *Tabebuia impetiginosa* e *Achillea millefolium*. Cordeiro e colaboradores (2006) (31), em estudo semelhante, relataram a obtenção de enxaguatório bucal contendo os mesmos extratos vegetais citados no trabalho de Cordeiro (2005) (29). Para o preparo da formulação foram empregados os seguintes materiais: água destilada, como principal solvente, álcool etílico, flavorizantes, edulcorantes e solubilizantes, além da mistura de extratos vegetais hidroalcoólicos.

Borodina e colaboradores (2008) (94) utilizaram os extratos de *P. major* e *Calendula officinalis*, obtidos por extração com mistura de etanol:água, para obtenção de micropartículas de carbonato de cálcio. Pelo método A empregado, os extratos foram adsorvidos nas partículas resultantes e, após mistura em turboextrator, durante 2 horas, as micropartículas foram sedimentadas por centrifugação (1600 g, 5 minutos) e o sobrenadante foi descartado. Foi realizado, adicionalmente, método B para obtenção das micropartículas, no qual um agitador magnético, operando durante 30 segundos, à temperatura ambiente, foi utilizado. O sedimento de micropartículas resultante foi separado do sobrenadante por centrifugação (1600 g, 1 minuto). As microcápsulas foram adicionadas de quitosana e galactana para formação da membrana, sendo caracterizadas como microcápsulas poli-eletrolíticas.

Micropartículas biodegradáveis, contendo extratos aquosos de *Plantago major* e *Calendula officinalis*, para utilização no tratamento de úlceras gástricas, foram propostas por Markvicheva e colaboradores (2009) (95). As micropartículas de poli-D-L-lactídeo, que continham a mistura de extratos aquosos, foram preparadas por método utilizando dióxido de carbono supercrítico. As partículas foram obtidas através de duas técnicas: 1) por preparação de polímero poroso contendo a mistura encapsulada de extratos, que foi então, reduzido à micropartículas finas (cerca de 0,1 mm), utilizando método de monolitização e 2) por pulverização desta mistura polímero/extratos através de um jato (técnica de pulverização).

Saeedi e colaboradores (2013) (96) relataram a obtenção de comprimidos de propranolol contendo matriz composta por mucilagem das sementes de *P. major*, para liberação controlada do fármaco. Uma série de formulações contendo quantidade fixa de cloridrato de propranolol (80 mg) e várias quantidades do pó da mucilagem das sementes de *P. major* (porções droga: mucilagem igual a 1:0,5; 1:1 e 1:2) ou hidróxipropil metil celulose, foram cuidadosamente misturadas durante 10 minutos. Estearato de magnésio (1%) foi então adicionado. A mistura em pó resultante foi prensada em comprimidos com 10 mm de diâmetro.

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

No estudo realizado por Borodina e colaboradores (2008) (94), no qual foram obtidas microcápsulas contendo extrato de *P. major* e de *C. officinalis*, estas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura, mobilidade eletroforética e estudo de liberação *in vitro*. Os resultados demonstraram ligação de 25% do extrato nas partículas, quando utilizado o método A para obtenção das microcápsulas. Quando utilizado o método B, essa ligação foi de 63%, indicando assim, que o método por co-sedimentação é mais eficaz que o de sorção. Foi observada, ainda, mudança no potencial Zeta de -28 mV para +10 mV, sugerindo que houve a formação da membrana polieletrólítica. Ainda, ocorreu biodegradação em suco gástrico artificial. Na presença de pepsina (10^{-4} M), ocorreu aumento na liberação do extrato por interação não específica da quitosana com a enzima, sugerindo a administração dessa formulação diretamente no estômago.

Markvicheva e colaboradores (2009) (95) avaliaram o perfil de cinética de liberação *in vitro* da mistura de extratos de plantas, demonstrando que este depende da técnica de preparação das micropartículas, bem como de sua estrutura e da razão inicial de polímero/extratos, porém, os autores não explicitaram qual dos métodos consideraram mais satisfatório.

Os valores de dureza, obtidos para os comprimidos de propranolol contendo matriz composta por mucilagem das sementes de *P. major*, aumentaram com o aumento da quantidade de mucilagem na formulação. A friabilidade dos comprimidos diminuiu com o aumento da concentração de mucilagem. No teste de dissolução *in vitro*, demonstrou-se que um aumento na porcentagem de mucilagem de *P. major* de 40 mg para 160 mg resultou em uma diminuição da taxa de liberação do propranolol. A cinética de liberação demonstrou que o mecanismo está relacionado com o teor de mucilagem e que, a concentração de cerca de 66%, foi a que apresentou os melhores resultados (96).

3.3.3 Requisitos de pureza

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

Informação não descrita nas referências consultadas.

4 INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES / TRADICIONAIS

Plantago major é utilizada tradicionalmente para múltiplas enfermidades, variando de acordo com a parte da planta utilizada. As folhas são empregadas na medicina tradicional para tratamento de: feridas (6, 13, 97-105), furúnculos (97, 106), abscessos (101, 107), cortes (102, 105), picadas de abelha (97), picadas de insetos (98, 103), injúrias oculares (6, 15, 101), disfonia (98), resfriados, dor de dente (98, 100, 108), tabagismo (11), gengivite, dor de ouvido (23), para problemas de voz e rouquidão, problemas na garganta (7, 11-13), acne (104) e hemorroidas (107).

O uso interno das folhas é indicado popularmente para limpeza sanguínea (21), acidente vascular cerebral (12), infecções (7, 9), dores renais (15), diarreia (98, 99), dores de estômago e digestivas (101), hemorragias (6, 23, 98, 107), verminoses (98), úlceras e fístulas (6, 99, 101), fluxo menstrual abundante, fogachos (109), icterícia (110), tuberculose, câncer, estomatite, esplenite, pneumonia, hemofilia, estrangúria, epilepsia, elefantíase, hidropisia, problemas cardíacos e trombose (23).

As folhas ainda são usadas como antissépticas (100), depurativas (11, 17, 100), hemostáticas, antibacterianas, supurativas (22), diuréticas (6, 17), desinfetantes, anti-inflamatórias (17), antipiréticas (102, 107), para recuperação pós-parto (19), bem como no combate ou neutralização dos efeitos causados por animais peçonhentos ou venenosos, tais como escorpiões, aranhas ou lagartos venenosos (111). O uso das folhas em associação com outras plantas é descrito para o tratamento de tosse (99), reumatismo (18, 112), cálculos renais, fraturas ósseas, lesões de pele e, também, para purificação renal e sanguínea (18).

As sementes de *Plantago major* são indicadas no tratamento de disenteria, febre (113, 114), hemorroidas (107); sendo descrita também sua utilização em associação a outras plantas como emoliente em casos de tosse e dor de garganta (98), assim como para combate de miomas uterinos (109). Os frutos tem aplicação como adstringentes, tônicos, estimulantes, antissépticos, antipiréticos, incluindo combate a desordens estomacais e disenteria (115).

Na etnofarmacologia, as partes aéreas de *P. major* são utilizadas em casos de tosse, bronquite (18, 105), febre, desconforto gastrointestinal (18), embolia (102) e no combate ou neutralização dos efeitos causados por animais peçonhentos ou venenosos, tais como escorpiões, aranhas ou lagartos venenosos (111). Os caules tem aplicação como emolientes, antitussígenos e estimulante (116). As raízes são utilizadas para tratamento de diabetes,

infecção urinária (87), úlceras gástricas, feridas (99), cânceres (17) e em casos de menorragia (107).

Por fim, a planta inteira é aplicada para tratamento de distúrbios hepáticos e estomacais (16, 117), feridas e queimaduras (118), infecções na garganta (8, 9), menorragia, dismenorreia (109), pressão alta, inflamação (8), inflamação uterina (119), dor de urina (24, 120) e de bexiga (120), infecção pelos vírus das hepatites A, B e C (121), como expectorante (16), antialérgica e colerética (122) e em úlceras da pele causadas por *Leishmania* (10).

Oliveira e colaboradores (2007) (123) realizaram uma revisão bibliográfica sobre plantas medicinais indicadas para, especificamente, afecções odontológicas, fazendo uso de livros, artigos e sítios eletrônicos científicos e populares. Foram encontradas 132 espécies citadas como úteis no tratamento dessas afecções, estando dentre as mais citadas, *P. major*. As partes da planta utilizadas para esse fim foram as folhas, sementes e raízes, na forma de infusão e tintura.

4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS

A planta faz parte da lista de drogas vegetais notificadas, inserida na Resolução RDC nº. 10 de 10 de março de 2010: "Notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)" (124), conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1. Características da notificação de *Plantago major* L., conforme anexo da RDC N° 10, de 09/03/2010 (124).

<i>Plantago major</i> L. no anexo da RDC N° 10/2010 (124)										
Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte utilizada	Forma de utilização	Posologia e modo de usar	Via de administração	Uso	Alegações	Contra-indicações	Informações adicionais em embalagem	Referências
<i>Plantago major</i>	Tanchagem; Tansagem; Tranchagem	folhas	Infusão: 6-9 g (2 a 3 colheres de sopa) em 150 mL de água	Aplicar no local afetado, em bochechos e gargarejos, 3 vezes ao dia	tópica	adulto	Inflamações de boca e faringe	Hipotensão arterial (pressão baixa), obstrução intestinal e gravidez	Não engolir a preparação após o bochecho e gargarejo. Nunca utilizar a casca da semente	(125-130)

4.3 ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS

4.3.1 Ensaios toxicológicos

4.3.1.1 Toxicidade aguda

A toxicidade dos decoctos das folhas e raízes da planta foi avaliada em ratos Wistar machos na dose de 50 mg/mL, administrada por via intraperitoneal. A atividade epileptiforme foi induzida na superfície do córtex sensorimotor aplicando topicamente penicilina-G sódica. Para o extrato aquoso das folhas verdes não foram observadas mudanças na amplitude dos picos epiléticos induzidos por penicilina. No entanto, verificou-se um aumento na amplitude de picos no tratamento com decocto de raízes secas. Os autores destacam a presença de sais de potássio na planta como responsáveis pelo aumento da excitabilidade neuronal. Assim, devem ser monitorados os pacientes que utilizarem decocto das raízes da planta por período prolongado para tratamento de outras patologias como hematúria, cálculos renais, bronquite, disenteria e, especialmente, em pessoas com epilepsia, devido ao aumento potencial da excitabilidade neuronal (131).

Lagarto Parra e colaboradores (1999) (132) avaliaram o potencial tóxico do extrato fluido das folhas da planta, administrado em ratos Swiss, por via oral (intragástrica). As doses de 5950, 8300 e 11900 mg/kg foram avaliadas para a determinação da dose letal média (DL_{50}). No final deste período, os animais foram sacrificados e foram realizadas autópsias e exame macroscópico dos órgãos e tecidos. A DL_{50} determinada foi de 7488,6 mg/kg. Nas primeiras 24 horas após administração do extrato, foram observados sintomas como respiração acelerada e convulsões nos animais. O veículo hidroalcoólico não foi inteiramente responsável pela toxicidade encontrada, apesar do álcool causar distúrbios no sistema nervoso central. Não se observou redução no peso corporal durante os testes. A autópsia não encontrou evidência de alterações patológicas nos órgãos analisados, incluindo: coração, rim, baço, pulmão, fígado, ovário e testículos, após 14 dias. Os autores concluem que este extrato não é tóxico, uma vez que valores maiores que 2000 mg/kg foram estabelecidos como atóxicos.

A tintura das folhas da planta, contendo 49% de teor alcoólico, foi avaliada em estudo *in vitro*, frente à *Artemia salina* L., como teste alternativo para determinação da toxicidade de produtos naturais. As larvas vivas foram contadas e a DL_{50} foi estimada. As concentrações de 10, 100 e 1000 µg/mL da tintura causaram mortalidades de 5,7; 9,3 e 10, respectivamente,

sendo o valor de 10 correspondente a 100% mortalidade. O valor encontrado de DL₅₀ para a tintura foi de 4,74 µg/mL. A mesma tintura foi avaliada por metodologia *in vivo*, administrando-a em camundongos albinos, em dose única, administrada por via oral. A DL₅₀, após 24 horas do início do tratamento, foi de 182,54 mg/kg. Foi estabelecida boa correlação entre os resultados *in vitro* e *in vivo* ($r = 0,85$) (133).

O fitoterápico desenvolvido por Rauber (2006) (134), contendo *Aristolochia cymbifera*, *Plantago major*, *Luehea grandiflora*, *Myrocarpus frondosus* e *Piptadenia colubrina* (Cassaú Composto®), foi administrado por via oral, em ratos Wistar, na dose de 26 mL/kg, 2 vezes, com intervalo de 15 minutos entre as administrações. A toxicidade foi avaliada em dois grupos de animais ($n = 6/\text{sexo}$). Um grupo recebeu tratamento com o fitoterápico e o outro grupo recebeu apenas o veículo. Os resultados revelaram sinais de toxicidade sistêmica com o desenvolvimento de ataxia, porém de forma transitória e reversível, sem mortes, não causando interferência no peso corporal dos animais, no consumo de água e ração, nas produções de urina e fezes, bem como alterações macroscópicas nos órgãos dos animais.

Mirzaei e colaboradores (2011) (135) avaliaram a citotoxicidade e a letalidade dos extratos hexano, acetato de etila e metanol da planta a 10, 100, 500 e 1000 ppm. Foram utilizados camarões de água salgada (*Artemia urmiana*) para os testes. Água salgada artificial e timol foram usados como controles negativo e positivo, respectivamente. Todos os extratos apresentaram mortalidade (100%) a 1000 µg/mL. O menor valor de DL₅₀ (218 µg/mL) foi obtido para extrato acetato de etila de *P. major*. Este extrato pode ser considerado tóxico para células tumorais e normais, segundo os autores.

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

O extrato aquoso das folhas da planta foi avaliado por González e colaboradores (2003) (136), na dose de 2000 mg/kg, administrado diariamente, via oral, por período de 40 dias. Os animais utilizados foram ratos albinos da linhagem NGP, divididos em 2 grupos, contendo 10 ratos cada. Um grupo recebeu o extrato aquoso das folhas da planta e o outro grupo, denominado controle, recebeu 0,5 mL do veículo. Nenhuma morte foi observada após administração do extrato, no entanto a partir do segundo dia de tratamento, os animais apresentaram diminuição do reflexo de direção. A partir do 12º dia, verificou-se diminuição na reação de alarme e atividade agarradora anterior e posterior, mantendo estes efeitos até o final do ensaio. Não foram observadas diferenças no peso corporal dos animais. Os autores concluíram que houve uma ligeira ação depressora sobre o sistema nervoso central,

manifestada através da redução dos reflexos e das reações e ausência de alterações no peso corporal.

A solução oral, desenvolvida por Rauber (2006) (134), foi testada, adicionalmente, para toxicidade subcrônica. Para tal, o fitomedicamento foi administrado oralmente, a ratos Wistar, nas doses de 1,3; 6,5 e 13 mL/kg, durante 30 dias. Os animais foram separados em 4 grupos experimentais, sendo utilizados 10 animais/sexo/dose. Os resultados revelaram ausência de toxicidade sistêmica, fundamentados na falta de alterações hematológicas e bioquímicas sanguíneas, bem como, na ausência de alterações no peso e nas análises histopatológicas dos órgãos, nos diferentes grupos tratados com as doses do fitoterápico. Os autores concluíram que o fitoterápico pode ser considerado seguro, considerando as doses e períodos avaliados.

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.3.1.4 Genotoxicidade

Ramos Ruiz e colaboradores (1996) (137) avaliaram o extrato fluido da planta em ensaios de toxicidade e genotoxicidade *in vitro*. Cepas de conídios D-30 foram utilizadas a fim de avaliar a toxicidade quantitativa. Nenhum efeito genotóxico foi observado, sendo os valores encontrados para a amostra equivalentes aos do controle negativo. Também não foi observada toxicidade do extrato no teste (valor de índice de toxicidade igual a -2).

Dutra Pimenta e colaboradores (2005) (138) utilizaram extrato aquoso das folhas, diluído 1:1 (uma parte de água para uma parte de extrato puro) e 1:2, nos testes *in vitro*, frente a larvas de três linhagens de *Drosophila melanogaster*. As asas (tanto dorsal quanto ventral) foram analisadas quanto à presença de manchas usando microscópio. O extrato foi genotóxico para as larvas obtidas. A comparação das frequências de manchas nas asas indicou que a recombinação foi uma resposta importante, apontando que, nestas condições experimentais, extratos aquosos de *P. major* foram genotóxicos (recombinagênicos).

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.3.1.6 Irritação cutânea

Rodriguez Pargas e colaboradores (1996) (93) avaliaram creme hidroalcoólico, contendo extrato hidroalcoólico das folhas da planta, por via tópica, em dose única. Após a preparação da pele dos coelhos albinos híbridos, procedeu-se à administração de 0,5 g do creme. Em cada animal foram usados dois locais raspados, totalizando 6 locais avaliados por cobaia. As manchas foram fixadas com fita adesiva e esparadrapo para impedir o acesso dos animais ao local de aplicação do creme. Após quatro horas, procedeu-se a remoção do creme do local. Os resultados das diferentes avaliações demonstraram, em período de 24 horas, a presença de ligeiro eritema, pouco perceptível, em quatro locais de aplicação, correspondente a dois coelhos, enquanto que no terceiro coelho não foram observados esses sinais. Na observação feita após 72 horas, não foi verificado qualquer eritema nos locais de aplicação. Em nenhum caso houve sinais de edema. A taxa de irritabilidade dérmica primária do creme foi de 0,33. Assim, o produto foi classificado como ligeiramente irritante, não impossibilitando o uso na terapêutica, segundo os autores.

4.3.1.7 Irritação ocular

Teste de irritação ocular, utilizando coelhos albinos da linhagem New Zeland, foi realizado por González e colaboradores (2003) (136) para avaliação do extrato das folhas de *P. major*. Foi feita instilação de 200 µL da preparação, a 100 mg/mL, no olho direito dos animais, sendo o olho esquerdo de cada animal considerado controle experimental, instilando-se 200 µL de água destilada. A aplicação ocorreu diariamente, durante 5 dias. Não foi observada irritação ocular em nenhum dos 5 animais administrados com o extrato da planta durante o período observado. Os autores sugerem que esta preparação é relativamente segura para aplicação como colírio.

4.3.2. Ensaio farmacológicos

4.3.2.1 Ensaio *in vitro*

Dentre as referências consultadas, a maioria dos estudos *in vitro* refere a avaliação de extratos hidroalcoólicos e aquosos de *P. major*. Frações e compostos isolados de *P. major*, como: verbascosídeo, pectinas, iridoides glicosídeos e ácidos graxos também foram avaliados. Ainda, há relatos de estudos acerca de associações do extrato da planta a outros extratos vegetais. A literatura descreve, principalmente, ensaios para investigação de atividade antimicrobiana (26, 28, 29, 31, 40, 92, 139-155), antioxidante (56, 57, 77, 80-82, 86, 135, 156-163), anti-inflamatória (53, 84, 160, 164-166) e citotóxica (26, 150, 167-171).

Outros testes *in vitro* realizados com extratos, frações e substâncias isoladas de *P. major* incluem a avaliação de atividades antiviral (167, 172-174), cicatrizante (60, 175, 176), imunomoduladora (167, 177, 178), antiurolitíase (83, 179), anticomplementar (73), antitripanossoma (180), antiplasmódica (181), antidiabética (182), antialérgica (183), hepatoprotetora (162), anti-hiperuricêmica (184), anti-hipertensiva (185) e hematopoiética (26).

4.3.2.1.1 Atividade antimicrobiana

Os extratos éter de petróleo e etanólico das folhas de *P. major* foram avaliados pela técnica de microdiluição em caldo frente aos microrganismos: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Shigella flexneri* e *Candida albicans* ATCC 10231. A amostra mais ativa foi o extrato etanólico, o qual apresentou concentração inibitória mínima (CIM) igual a 19,52 µg/mL frente a *S. aureus*. Frente aos outros microrganismos, os valores de CIM foram: 625 µg/mL para *S. epidermidis* e *C. albicans*. O extrato éter de petróleo apresentou os seguintes valores de CIM: 156,2 µg/mL frente a *S. aureus*; 312,5 µg/mL frente a *S. epidermidis*; 625 µg/mL frente a *S. flexneri* e *C. albicans*. Ambos extratos foram pouco ativos frente a *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* e inativos frente a *P. aeruginosa* (104).

Em outros estudos, foi demonstrado que o extrato éter de petróleo foi ativo frente à *E. coli*, apresentando halo de inibição de 8 a 9 mm, com valor de CIM igual a 312,5 µg/mL (153). Para o extrato etanólico de *P. major*, os tamanhos dos halos de inibição (em mm) frente à: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*, *C. galabrata* e *C. krusei* foram de: 11, 10, 13, 7, 12 e 12, respectivamente. Demonstrando, portanto, maior atividade frente ao fungo *C. albicans* (152). Ainda, o extrato etanólico demonstrou leve atividade frente à *Pseudomonas vulgaris*, com halo de inibição igual a 7,33 mm (150); e moderada inibição do crescimento de *E. coli* (42,5 mg/mL) e de *B. cereus* (42,5 mg/mL) (149).

Vargas Neto (2004) (154) avaliaram o extrato etanólico de folhas e flores de *P. major* frente a diferentes cepas de *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* e *C. kefyr*. O crescimento de *C. albicans* e *C. tropicalis* foi completamente inibido pelo extrato de tanchagem. O extrato foi fracamente ativo frente a *C. guilliermondii*, não sendo ativo frente às cepas de *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. kefyr*.

Os extratos hidroalcoólicos das folhas da planta apresentaram efeito moderado frente a *Candida krusei* (125 µg/mL), fraca inibição do crescimento de *S. aureus* e *C. tropicalis* (1000

µg/mL), não sendo ativos contra *C. parapsilosis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* (144), *C. albicans* (144, 145) e *Aspergillus niger* (>1000 µg/mL) (145).

Velasco-Lezama e colaboradores (2006) (26) analisaram a capacidade antimicrobiana dos extratos aquoso, metanólico, clorofórmico e hexânico das partes aéreas de *P. major*, frente à *E. coli*, *Bacillus subtilis* e *C. albicans*. O crescimento de *B. subtilis* foi inibido pelo extrato aquoso de 78 a 21%, nas concentrações de 0,4 a 0,025 g/mL. O extrato hexânico apresentou efeito inibitório sobre o crescimento de *E. coli*, o qual variou de 94 a 37%, nas mesmas concentrações. O extrato metanólico inibiu fracamente o crescimento de *B. subtilis* e o extrato clorofórmico inibiu fracamente o crescimento de *E. coli*.

O extrato das folhas da planta, obtido por compressão em filtro, demonstrou potente atividade antimicrobiana frente a *S. aureus*, *S. pyogenes* tipo A e *S. pyogenes*, apresentando espessuras dos halos de inibição iguais à: 6,0; 4,5 e 4,4 cm, respectivamente (28). Freitas e colaboradores (2002) (142) avaliaram o extrato hidroalcoólico das folhas de *P. major* frente a doze isolados de *S. aureus* a partir de secreções da pele, vagina e orofaringe de pacientes. Todas as cepas mostraram-se sensíveis ao extrato hidroalcoólico (10 a 16 mm de halo de inibição), sendo que para três delas, os valores dos halos de inibição do extrato foram maiores que os do cloridrato de ciprofloxacina (controle positivo), demonstrando forte atividade bactericida.

De Paula (2010) (40) avaliou o extrato metanólico de *P. major* frente a um painel de nove bactérias (6 gram-negativas e 3 gram-positivas) e 5 fungos, todos ATCC. O extrato de *P. major* mostrou-se ativo frente a *E. faecalis* e *E. aerogenes* formando zona de inibição de 10 a 16 mm, nas concentrações entre 0,615 e 20 µg/disco, ainda, foi ativo frente ao fungo *Candida parapsilosis*, formando zona de inibição de 15 mm, nas concentrações de 0,077 e 0,039 µg/disco. Na determinação da CIM, o extrato apresentou atividade moderada para *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes* (CIM = 500 µg/mL) e baixa atividade para *E. aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* e *S. flexneri* (CIM = 1000 µg/mL).

O extrato acetônico de *P. major* demonstrou eficácia, em diferentes concentrações, na inibição do crescimento de *B. cereus* (3,56 mg/mL) e *Salmonella enteritidis* (7,13 mg/mL), seguida de *S. aureus*, *E. coli* e *K. pneumonia* (14,25 mg/mL), enquanto que menor eficácia foi observada frente a *B. subtilis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* e *S. epidermidis* (28,50 mg/mL) (149).

Os extratos aquoso e metanólico (140), bem como o extrato etanólico das partes aéreas de *P. major* (141), foram avaliados frente a *Helicobacter pylori*. Todos extratos apresentaram-se como fracos agentes anti-*H. pylori*, sendo encontrados os seguintes valores

de CIM: 250 µg/mL, para o extrato metanólico e 1000 µg/mL para o extrato aquoso (140). Para o extrato etanólico não foi possível calcular a concentração inibitória mínima (141). O extrato aquoso da planta também demonstrou ser levemente ativo frente à bactéria gram negativa: *P. vulgaris*, apresentando 10,7 mm de halo de inibição do crescimento (150).

A atividade antifúngica do extrato metanólico de *P. major* foi avaliada frente à nove cepas de fungos: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *C. albicans*, *Fusarium tricinctum*, *Microsporum cookerii*, *Microsporum gypseum*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichoderma viridae* e *Trichophyton mentagrophytes*. O extrato avaliado foi capaz de inibir o crescimento de quatro fungos, com diâmetro médio de inibição entre 8 e 10 mm, sendo eles: *C. albicans*, *F. tricinctum*, *M. gypseum* e *S. cerevisiae* (147).

Isolados não-clínicos de *Listeria* (*L. ivanovii*, *L. monocytogenes*, *L. innocua*, e *L. murrayi*) foram utilizados para avaliação da atividade do extrato etanólico das partes aéreas de *P. major* obtido por Altanlar e colaboradores (2006) (139). As CIM do extrato de *P. major* foram: 50; 100; 12,5 e 50 µg/mL frente à *L. monocytogenes*, *L. ivanovii*, *L. innocua* e *L. murrayi*, respectivamente, sendo, assim, mais ativo frente à *L. innocua*.

Quanto à atividade de compostos isolados, Nikonorova e colaboradores (2009) (148) avaliaram a influência do verbascosídeo, isolado das sementes de *P. major*, frente a diferentes fungos patogênicos obtidos do solo: *Fusarium culmorum*, *Bipolaris sorokiniana*, *Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani* e *Alternaria solani*. O composto foi capaz de inibir o crescimento de *Fusarium culmorum*, *Bipolaris sorokiniana* e *Botrytis cinerea*. Em baixas concentrações, o composto influenciou no desenvolvimento morfológico dos fungos patogênicos.

A determinação da atividade antimicrobiana de associações do extrato de *P. major* a outros extratos vegetais, bem como de formulações contendo derivados de *P. major*, foi encontrada na literatura consultada. Rodriguez Pargas e colaboradores (1996) (92) relataram a inibição do crescimento de *C. albicans* e *Trichophyton rubrum* por um creme, contendo extrato hidroalcoólico das folhas de *P. major*. Os halos de inibição encontrados variaram de 24 a 27 mm, frente a *C. albicans* e de 10 a 17 mm, frente a *T. rubrum*, sendo esses valores similares aos observados para os cremes de nistatina e cetoconazol (2%), comercialmente utilizados no tratamento antifúngico.

Uma mistura de extratos hidroalcoólicos vegetais (dentre eles o de *P. major*), bem como o enxaguatório bucal (29, 31) e, ainda, o gel dentifrício, contendo esses extratos vegetais, foram avaliados quanto às suas atividades antibacterianas (29). Nestes estudos, foi possível verificar que houve inibição do crescimento de todos microrganismos avaliados (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* e *Enterococcus faecalis*) pela mistura de extratos.

As cepas de *S. aureus* e *B. subtilis* apresentaram maior sensibilidade frente à mistura de extratos e às formulações. Os valores das CIM variaram de 9,44 mg/mL a 37,75 mg/mL para a mistura de extratos vegetais e de 625 µL/mL a 2500 µL/mL para o enxaguatório contendo ou não os extratos vegetais. Para o gel dentifrício contendo ou não os extratos, o valor foi de 25 mg/mL. Assim, os extratos hidroalcoólicos das espécies vegetais apresentaram atividade, principalmente sobre bactérias gram-positivas.

4.3.2.1.2 Atividade anti-inflamatória

Beara e colaboradores (2010) (164) descreveram o efeito de extratos das partes aéreas de *P. major* sobre as enzimas cicloxigenase (COX-1) e lisil-oxidase (LOX-12). A CI_{50} do extrato frente à COX-1 foi de 0,65 mg/ mL e de 1,73 mg/ mL para inibição da LOX-12. A atividade anti-inflamatória do extrato obtido a partir da planta extraída com diclorometano e com fluido supercrítico (FSC), posteriormente fracionado com etanol e heptano, foi demonstrada frente às COX-1 e COX-2, na dose de 100 µg/ mL. Os valores para inibição da COX-1 dos extratos purificados foram: 47 e 67% para extratos diclorometano, fracionados com etanol e heptano, respectivamente; 44 e 67% para extratos FSC, purificados com etanol e heptano. Os valores para inibição de COX-2 dos extratos purificados foram: 58 e 34% para extratos diclorometano, fracionados com etanol e heptano, respectivamente; 65 e 11% para extratos FSC, purificados com etanol e heptano (84).

A capacidade anti-inflamatória dos ácidos ursólico e oleanólico, isolados de *P. major*, foi avaliada frente às enzimas cicloxigenases COX-1 e COX-2. Os valores de CI_{50} para o ácido ursólico frente à COX-1 e COX-2 foram: 210 e 130 µM, respectivamente; para o ácido oleanólico foram 380 e 295 µM, respectivamente (53, 166). Os ácidos graxos: ácido linolênico e linoleico, isolados da planta, também foram avaliados frente à estas enzimas. O composto mais ativo foi o ácido linolênico, demonstrando valores de CI_{50} iguais a 93 µM para inibição da COX-1 (166) e 12 µM para inibição da COX-2 (165, 166). Esta inibição foi seletiva para a COX-2, demonstrando o potencial do composto. O ácido linoleico apresentou valores de CI_{50} iguais a 170 µM frente à enzima COX-1 (166) e 94 µM frente à COX-2 (165, 166).

Nos estudos de Ringbom e colaboradores (2001) (166), os autores avaliaram, ainda, as frações A e B contendo ácidos triterpênicos e graxos, obtidas após purificação do extrato diclorometânico da planta, quanto à atividade inibitória sobre as enzimas COX-1 e COX-2. A fração A (100 µg/ mL) apresentou 78% de inibição frente à COX-2 e 62% frente à COX-1. A

fração B (100 µg/ mL) foi menos ativa: 12% de inibição à COX-2 e 23% de inibição da COX-1.

4.3.2.1.3 Atividade antiviral

Zanon e colaboradores (1999) (172) avaliaram o extrato alcoólico da planta frente às cepas RC/79 do vírus da herpes. O extrato alcoólico de *P. major* foi capaz de inibir a infectividade viral, apresentando ação anti-herpética. Lin e colaboradores (2003) (174) relataram atividade antiviral para o extrato aquoso da planta frente ao vírus *Herpes simplex* tipo 2 (HSV-2). As células foram infectadas com o vírus e após, foram adicionadas várias concentrações do extrato da planta. A CI_{50} do extrato de *P. major*, frente ao vírus, foi de 852 µg/mL.

Outro estudo relacionado a este tema foi realizado por Chiang e colaboradores (2002) (173), no qual os autores avaliaram o extrato aquoso da planta inteira seca frente aos vírus *Herpes simplex*: HSV-1 e HSV-2 e aos vírus ADV-3, ADV-8 e ADV-11. O extrato foi ativo somente frente ao HSV-2, demonstrando atividade inibitória moderada, com dose eficaz mediana (DE_{50}) maior que 200 µg/mL. A atividade antiviral do extrato aquoso também foi avaliada por Chiang e colaboradores (2003) (167), utilizando os mesmos vírus citados no trabalho anterior (173). O extrato de *P. major* apresentou, frente ao vírus HSV-2, valor de DE_{50} igual a 843 µg/mL.

4.3.2.1.4 Atividade citotóxica

O extrato aquoso obtido da planta inteira demonstrou citotoxicidade frente a oito linhagens celulares de câncer, incluindo as de: estômago, rins, ósseo, cólon do útero, duas de pulmão, boca e bexiga, inibindo a proliferação de células de linfoma, inclusive. O efeito inibitório (CI_{50}) variou de 218 a 308 µg/mL (167).

Gálvez e colaboradores (2003) (168) avaliaram o efeito do extrato metanólico das folhas secas de *P. major* sobre três linhagens celulares humanas cancerígenas: adenocarcinoma renal humano (TK-10), adenocarcinoma da mama humano (MCF-7) e melanoma humano (UACC-62). Frente às células TK-10, o extrato foi considerado inativo. Os valores para inibir o crescimento celular em 50% das células, para produzir a inibição total do crescimento e para causar 50% de morte celular foram: 46,5; 97,5 e 207 µg/mL, frente às células MCF-7 e 46,5; 112,5 e 247 µg/mL frente às células UACC-62, respectivamente.

O extrato metanólico de *P. major*, obtido por Choi e colaboradores (2012) (171), foi analisado quanto aos seus efeitos quimiopreventivo e mecanismos de ação frente a células

neoplásicas transformadas de epiderme de ratos. Os resultados evidenciaram que o extrato suprimiu significativamente a transformação das células neoplásicas, inibindo a atividade quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico. A ativação do receptor foi suprimida pelos tratamentos somente nas células transformadas, não afetando as células normais. Além disso, o extrato inibiu a proliferação celular induzida pelo fator de crescimento epidérmico em fibroblastos embrionários.

O extrato aquoso da planta foi avaliado por Lin e colaboradores (2002) (169), frente a cinco linhagens celulares cancerosas de fígado humano: HepG2/C3A (ATCC CRL-10741), HA22T/VGH (CCRC 60168), SK-HEP-1 (ATCC HTB-52), Hep3B (ATCC HB-8064) e PLC/PRF/5 (ATCC CRL-8024). Na linhagem HA22T/VGH, o valor da CI_{50} da amostra foi de 1559,6 $\mu\text{g/mL}$. Nas células Hep G2/C3A, a porcentagem de inibição foi de 36,3%, na dose de 2000 $\mu\text{g/mL}$. Frente às células PLC/PRF/5 e Hep 3B, as atividades foram de 22,8% e 6,2%, respectivamente. Frente às células SK-HEP-1, a amostra não foi ativa. Ruffa e colaboradores (2002) (170) avaliaram o extrato metanólico da planta frente a células de carcinoma hepático humano, demonstrando que o extrato metanólico não apresentou efeito citotóxico na dose de 1000 $\mu\text{g/mL}$.

Velasco-Lezama e colaboradores (2006) (26) estimaram a atividade citotóxica do extrato metanólico das partes aéreas da planta sobre linhagens celulares humanas de câncer de cólon (HCT-15), cervical (SQC-UIISO), de ovário (OVCAR) e de nasofaringe (KB). Após 72 horas de incubação, o extrato metanólico, a 1 $\mu\text{g/mL}$, foi citotóxico frente às linhagens celulares UIISO e OVCAR, causando um decréscimo de 61 e 22% no número de células viáveis, respectivamente.

4.3.2.1.5 Atividade cicatrizante

Krasnov e colaboradores (2003) (175) avaliaram as atividades protetora e cicatrizante da proteína S-100, isolada de *P. major*. Os testes foram realizados pelo método de adesão em cultura de tecidos de fígado de ratos, assim como na proliferação de fibroblastos humanos, *in vitro*. A proteína demonstrou-se biologicamente ativa, em doses muito baixas, apresentando efeito sobre a membrana em doses correspondentes a 10^{-10} a 10^{-13} mg/mL . Verificou-se, ainda, que a proteína S-100 influencia na proliferação de fibroblastos humanos. Após o tratamento com a proteína em doses baixas, a velocidade de crescimento celular aumentou consideravelmente.

Os extratos hidroalcoólico e aquoso das folhas secas de *P. major*, bem como o extrato aquoso das folhas frescas foram testados nas concentrações de 10, 1 e 0,1 mg/mL . A

capacidade de proliferação/migração foi avaliada frente à linhagem celular epitelial oral H400. Após 18 horas de ensaio, a maioria dos extratos aumentou a proliferação/migração das células epiteliais bucais em comparação com o controle negativo. A dose de 1 mg/ mL demonstrou ser ideal, independentemente do tipo de extrato avaliado. O extrato etanólico das folhas secas a 0,1 e 1 mg/ mL apresentou os melhores efeitos, seguido do extrato aquoso das folhas frescas (60).

Michaelsen e colaboradores (2000) (176) avaliaram a capacidade ativadora do sistema complemento da pectina PMII, isolada a partir das folhas de *P. major*. Os resultados demonstraram que PMII é um potente ativador do sistema complemento com uma atividade de mesma magnitude que a dos agregados de imunoglobulina humana (IgG). Os autores concluíram que os resultados podem estar relacionados com o efeito cicatrizante das folhas de *Plantago major*.

4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

Na literatura consultada foi possível observar a realização de ensaios *in vivo*, utilizando extratos, frações, substâncias isoladas e formulações contendo *P. major*, que incluíram, principalmente, a investigação das atividades anti-inflamatória (29, 186-189), antitumoral e citotóxica (190-196), cicatrizante (28, 197-201), antiúlcera e gastroprotetora (85, 94, 202, 203), hepatoprotetora (162, 189, 204), antioxidante (162, 205, 206), antimicrobiana (154, 207) e quimioprotetora (206, 208).

Também são descritas as propriedades, hipoglicemiante (37, 209), analgésica (188), uterotônica (210), diurética (211), antiaterosclerótica (212), antinociceptiva (38) e antidiarreica (39). Há estudos, ainda, relatando o uso de *P. major* no tratamento da artrite (213), bem como seus efeitos na melhora da resistência a exercícios, anti-fadiga (214) e como imunomodulador (29).

Em revisão realizada por Ahmad e colaboradores (2003) (87), os autores relatam que o complexo polifenólico e plantastina, isolada de *P. major*, apresentaram-se ativos na inibição de tumores e foram capazes de inibir dano tóxico em fígado de ratos. Além disso, o extrato da planta demonstrou propriedade antioxidante e ação laxativa, segundo trabalho de Jaganath e colaboradores (2000) (89).

4.3.2.2.1 Atividade anti-inflamatória

O extrato aquoso das folhas de *P. major* foi avaliado por Cábmar e colaboradores (1985) (187) quanto à sua capacidade anti-inflamatória, utilizando o método de edema de pata

de rato induzida por carragenina. Nesse teste foram utilizados ratos Wistar, separados em 4 grupos, G1: solução salina, G2: acetaminofeno, G3: indometacina e G4: administrou-se extrato de *P. major*. Os animais receberam os tratamentos por via oral, uma hora antes da injeção de carragenina ou solução salina na pata traseira direita. O extrato aquoso da planta, na concentração de 50 mg/kg, reduziu o edema de pata na primeira hora após o tratamento e essa redução foi altamente significativa na segunda hora, no entanto, na terceira hora, não foi observada diferença entre os grupos.

Nunez Guillen e colaboradores (1997) (188) demonstraram a eficácia do extrato aquoso das folhas de *P. major* na redução do edema de pata de rato e pleurisia, induzidos por carragenina, na dose de 1 g/kg/dia, durante 8 dias, por via oral. O efeito do extrato nas respostas inflamatórias por carragenina foi mais intenso que o obtido em edema de orelha de rato, induzido por óleo de cróton. Além disso, o tratamento diário inibiu o processo exsudativo, induzido pelo óleo de cróton.

O extrato metanólico das sementes da planta também foi avaliado pela metodologia do edema de pata de rato, sendo administrado por via intraperitoneal, nas doses de 5, 10, 20 e 25 mg/kg. Verificou-se que a redução da inflamação foi de 90,01% para indometacina e para o extrato metanólico das sementes, nas diferentes doses, essa redução foi de: 3,10% na menor dose; 41,56% após administração do extrato a 10 mg/kg; 45,87% na dose de 20 mg/kg e 49,76% na maior dose. O valor da DE₅₀ para este extrato foi de 7,51 mg/kg (189).

Shipochliev e colaboradores (1981) (186) relataram a capacidade do extrato liofilizado de "plantain" (*Plantago lanceolata* L. e *P. major* L.) em inibir os efeitos inflamatórios, assim como a infiltração de leucócitos em ratos *Wistar* albinos, após injeção simultânea de carragenina e prostaglandina E1. Em estudo realizado por Cordeiro (2005) (29), o autor demonstrou que uma mistura de extratos, contendo o de *P. major*, na concentração de 200 mg/kg, apresentou pequena redução na inflamação da pata de ratos, induzida por carragenina. Esta redução, porém, não foi estatisticamente significativa, quando comparada aos dados obtidos para o grupo controle. Os autores sugeriram que a mistura de extratos possa ter reduzido o potencial anti-inflamatório das espécies vegetais, quando consideradas isoladamente.

4.3.2.2.2 Atividade antitumoral e citotóxica

Gol'dberg e colaboradores (2004) (191) avaliaram os efeitos do extrato de *P. major* em animais com tumores transplantados (adenocarcinoma de Ehrlich, carcinoma de pulmão de Lewis - LLC). O extrato da planta demonstrou atividade antimetastática, no modelo de

carcinoma de pulmão de Lewis, também sendo capaz de inibir os nódulos do tumor. Essas atividades, segundo os autores, são explicadas pelo efeito do extrato sobre os sistemas neuroendócrino e imune, o que leva ao aumento da resistência antitumoral.

A infusão das folhas de *P. major*, nas concentrações de 1, 2 e 3%, administrada por via oral, demonstrou efeito inibitório sobre o crescimento de tumores de Ehrlich (1×10^6 células), implantados em camundongos. Não foram observados efeitos secundários tóxicos da infusão nas concentrações avaliadas. Após a inoculação do tumor, todos os animais dos grupos tratados com a infusão apresentaram disseminação do tumor no intestino delgado. No entanto, não houve invasão de células tumorais no cólon de 50% dos animais do grupo tratado com infusão a 1% e 33% dos animais dos grupos tratados com infusão a 2% e 3%, apresentaram-se histologicamente normais (194).

Nos estudos mais recentes de Ozaslan e colaboradores (2009) (195), os autores avaliaram a mesma infusão das folhas de *P. major*, nas concentrações de 25, 50 e 75 $\mu\text{g/mL}$, administrada oralmente, por 10 dias, em animais com células de tumor de Ehrlich injetadas intraperitonealmente. Em todos os tratamentos, os tecidos intestinais dos animais foram invadidos pelas células tumorais. A extensão da inibição do tumor de cólon, nos animais dos grupos tratados, foi apresentada da seguinte forma: grupo 25 $\mu\text{g/mL}$ > grupo 50 $\mu\text{g/mL}$ > grupo 75 $\mu\text{g/mL}$, sendo a concentração de 25 $\mu\text{g/mL}$ considerada a dose mais eficaz.

Borovskaia e colaboradores (1987) (190) relataram a redução dos efeitos tóxicos agudos causados pelo 5-fluorouracil (5-FU), na mucosa intestinal de ratos com tumor de Ehrlich, causada pela preparação officinal da seiva de *P. major*. Ainda, a mesma contribuiu para a normalização de alguns parâmetros das células epiteliais. Por fim, o nível de DNA das células tumorais apresentou uma diminuição mais drástica após o tratamento combinado de 5-FU e preparação da planta, em comparação com o composto citostático isolado.

O extrato hidroalcoólico das folhas de *P. major* também foi avaliado quanto aos seus efeitos citotóxico e genotóxico. Para tal, na primeira etapa, submeteu-se sementes de *Allium cepa* aos tratamentos, contínuo e descontínuo, com o extrato nas concentrações de: 0,5; 1,0 e 2,0 mg/mL . Para a análise de micronúcleos em medula óssea, o extrato foi administrado, por cinco dias, em doses de 100 e 200 mg , em camundongos, via gavagem. Os resultados demonstraram que houve redução significativa no índice de germinação das sementes de *A. cepa*, nas três concentrações testadas do extrato. Quanto ao índice mitótico, o extrato interferiu no ciclo celular normal, por inibição da divisão das células, evidenciando a capacidade deste extrato em diminuir a proliferação celular. Adicionalmente, foi observada ausência de ação genotóxica e mutagênica nos roedores (193).

Lithander (1992) (196) demonstrou que o fluido intracelular de *P. major*, injetado por via subcutânea, apresentou efeito anticâncer de mama em camundongos do sexo feminino reprodutores, da linhagem C3H. Nesta avaliação, foi observada a idade em que o câncer mamário apareceu, assim como a frequência com que os tumores ocorreram. Observou-se diferença significativa entre os animais do grupo controle e do grupo tratado. A frequência de formação do câncer de mama foi de 93,3% nos animais do grupo controle e, de apenas, 18,2% nos tratados.

A preparação de *P. major*, a 20 mg/mL, administrada por via oral, diariamente, em ratos da linhagem C57BL/6, durante 8 semanas, reduziu significativamente o número de anormalidades, induzidas por azoximetano, no cólon proximal dos animais tratados. O índice de potência da planta foi estimado em 4,57 e, nas análises histológicas do cólon proximal, observou-se índice apoptótico significativamente superior ao do controle positivo e índice mitótico inferior ao do controle negativo. Indução de caspase-3 foi identificada nos tecidos do cólon proximal dos animais tratados. Assim, foi demonstrado o potencial da planta como agente quimiopreventivo e terapêutico para tratamento do câncer de cólon (192).

4.3.2.2.3 Atividade cicatrizante

Melhora no processo de cicatrização foi demonstrada para o extrato hidroalcoólico das folhas de *P. major*. Para esta avaliação, foram feitas duas lesões na região lombar de ratos *Wistar*, das quais uma foi tratada com água destilada estéril (controle) e a outra com o extrato da planta, administrando-se uma gota ao dia sobre a lesão. Após o tratamento com o extrato, foi observada aceleração no processo de cicatrização, com notável diferença em relação ao controle, inclusive visualmente. O número de fibroblastos aumentou nos animais tratados, principalmente, nos sétimo e décimo primeiro dias de tratamento. O número de fibras colágenas decaiu até o 14º dia e o número de vasos nas lesões tratadas demonstrou valores um pouco superiores àqueles encontrados para o grupo controle, nos dias 7 e 11 de tratamento (28).

Thomé e colaboradores (2012) (198) também evidenciaram que o extrato de *P. major*, administrado topicamente, apresentou efeitos benéficos sobre o processo de cicatrização de feridas. Neste trabalho foram feitas lesões na área cervical dorsal de ratos, nas quais o extrato de *P. major* foi aplicado, observando-se que no dia 15, ocorreu o fechamento completo das feridas nos animais tratados. Através das análises microscópicas das feridas, constatou-se a formação mais eficiente de novo epitélio nos animais tratados com *P. major*.

Nos estudos de Amini e colaboradores (2010) (201), foi avaliada a solução de *P. major* tópica, nas concentrações de 20 e 50%, em animais com queimaduras expostas. Após 7, 14 e 21 dias de tratamento, os ratos foram sacrificados e as áreas das queimaduras foram examinadas por análises histológicas. Observou-se diferença significativa entre os grupos tratado e controle no dia 21, após início dos tratamentos. Os melhores resultados foram constatados nos animais do grupo que recebeu solução de *P. major* a 50%. O óleo de "plantain" demonstrou atividade terapêutica sobre queimaduras em olhos de coelhos, produzindo ação terapêutica essencial nessas queimaduras químicas, sendo o efeito obtido nas fases de perturbações tróficas e epitelização (200).

Krasnov e colaboradores (2011) (197) relataram a avaliação da atividade cicatrizante da fração proteica e da solução salina das folhas de *P. major*, com pH ajustado a 7,5-8,0. Neste estudo foi excisada porção de pele de ratos, sob anestesia, sendo aplicado, após os ferimentos, 100 µL dos tratamentos, diariamente. No 11º dia, após o início do tratamento, observou-se uma quase completa re-epitelização na superfície da ferida em todos animais do grupo tratado com a fração proteica e, uma ligeira inflamação na camada subepidérmica. Além disso, esse tratamento estimulou o crescimento de tecido adiposo subcutâneo e a recuperação de ductos das glândulas. No tratamento das feridas com solução salina, também foi observada formação de tecido, no entanto, a re-epitelização e cicatrização completa não foram observadas no centro da ferida. O processo de reparação demonstrou-se mais complexo em comparação com o controle.

Mironov e colaboradores (1984) (199) avaliaram uma solução a 25% do extrato hexânico de *P. major* e uma solução a 10% da fração não hidrolizada desse extrato, em tratamentos de 10 a 15 dias, quanto à sua influência na cicatrizante de feridas, induzidas em coelhos. O tratamento das lesões superficiais nos animais dos grupos tratados com o extrato hexânico e com a fração não hidrolizável, resultou na evidente cura após 15 a 18 dias, para os animais do primeiro grupo e, após 14 a 17 dias para os animais do segundo grupo, com epitelização considerável na região lesionada. Os exames histológicos mostraram que as alterações foram completamente corrigidas por tecido conjuntivo recém-formado. As fibras de colágeno estavam, na sua maioria, ordenadas e a estratificação do epitélio de revestimento foi completa, demonstrando efeito curativo potente. Os autores relataram que a contribuição maior para esse efeito cicatrizante é dada por álcoois com 26 a 30 átomos de carbono, presentes no extrato.

4.3.2.2.4 Atividade antiúlcera e gastroprotetora

Os derivados de *P. major* foram avaliados quanto às suas capacidades antiúlcera e gastroprotetora em modelos experimentais animais. Yesilada e colaboradores (1993) (202) demonstraram que o extrato aquoso da planta apresentou, claramente, pelo modelo de lesão induzida por estresse hídrico em ratos, potencial anti-ulcerogênico, quando administrado por via oral. Nos experimentos de Abud e colaboradores (2012) (85) foram avaliados o extrato metanólico e a infusão de *P. major* quanto à sua atividade gastroprotetora, contra lesões gástricas induzidas por etanol absoluto em ratos. Os extratos de *P. major* ofereceram proteção contra as lesões gástricas induzidas pelos agentes necróticos e nenhum sinal de toxicidade aguda foi observado em doses de até 2 g/kg.

Stojanovic (2005) (203) avaliou os extratos das folhas de *P. major* e *Achillea millenfolium* quanto às suas atividades na secreção e proteção gástrica de cães, propondo uma associação entre eles. O extrato das folhas de *P. major* apresentou efeito estimulante sobre a secreção gástrica, principalmente nas células parietais, ao passo que o extrato de *A. millenfolium* reduziu as propriedades agressivas e melhorou as propriedades protetoras do suco gástrico. O efeito comum dos extratos foi demonstrado pelo aumento da produção de ácidos e melhoria das propriedades protetoras da mucosa gástrica.

A atividade antiúlcera de formulações contendo derivados de *P. major* é descrita na literatura. Microcápsulas contendo os extratos hidroalcoólicos de *P. major* e de *Calendula officinalis* foram avaliadas quanto ao seu potencial na cicatrização de úlceras, empregando ratos albinos. Após três e sete dias de experimentação, foi possível observar que as úlceras, nos animais tratados, diminuíram 65,6% e 49,7%, respectivamente. Adicionalmente, nas análises histológicas dos animais tratados, após três dias do início dos testes, observou-se oito vezes mais fibroblastos e duas vezes menos neutrófilos, caracterizando o início do processo de proliferação celular. Após o sétimo dia, observou-se que os fibroblastos estavam predominantemente orientados e cercados por uma matriz intercelular, ainda, houve diminuição de macrófagos e neutrófilos, adicionada de um aumento de fibroblastos. Assim, o emprego desses extratos encapsulados promoveu a aceleração da cicatrização da mucosa gástrica danificada (94).

4.3.2.2.5 Atividade hepatoprotetora

O extrato metanólico das sementes de *P. major* foi avaliado quanto à sua capacidade hepatoprotetora, em modelos animais, com indução de dano por tetracloreto de carbono em ratos, sendo doseadas as enzimas marcadoras aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamil transferase (GGT), além da realização de análises

histopatológicas do tecido hepático dos animais. Quando utilizado por via oral, na concentração de 1.000 mg/kg, o extrato das sementes diminuiu significativamente os níveis das transaminases séricas (ALT e AST) e a atividade de GGT, induzida pelo tetracloreto de carbono. Os fígados dos animais tratados apresentaram alterações moderadas a leves nos hepatócitos, não sendo verificados sinais de toxicidade aguda (204). Na concentração de 25 mg/kg, por via intraperitoneal, durante sete dias, o extrato metanólico de *P. major* reduziu significativamente os níveis séricos de ALT e AST, quando comparado ao grupo controle. Os achados histopatológicos mostraram uma diferença significativa entre os grupos tratado e o grupo controle, observando-se uma considerável recuperação do tecido hepático no grupo tratado (189).

Najmi e colaboradores (2005) (162) avaliaram uma associação dos extratos de quatorze plantas, denominada "jigrine", contendo o extrato de *P. major*, quanto à sua hepatoproteção, após lesões induzidas por galactosamina. Para tal, foram utilizados ratos Wistar albinos, separados em diferentes grupos, sendo administrada, ao grupo tratado, a associação na dose de 1 mL/kg, por via oral, durante 21 dias. O tratamento com jigrine diminuiu significativamente os níveis de ALT, AST, uréia e TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico), comparado ao controle negativo. Nas análises histopatológicas dos animais do grupo tratado, jigrine demonstrou ser capaz de evitar, notavelmente, a toxicidade provocada por galactosamina, sendo o citoplasma das células hepáticas desses animais bem preservado. Além disso, jigrine causou redução acentuada no número de células inflamatórias.

4.3.2.2.6 Atividade antimicrobiana

A atividade antifúngica do extrato hidroalcoólico das partes aéreas de *P. major* foi avaliada a partir dos testes de recuperação de *Candida* na boca de ratos e da avaliação do desenvolvimento de candidíase na língua desses animais. Os animais receberam 3 inoculações de 0,2 mL da suspensão contendo *C. albicans* na cavidade bucal, com intervalos de 1 hora entre as administrações. Uma hora após a última inoculação, os animais receberam o extrato de tanchagem a 1,5%, *ad libitum*, durante 24 horas. Ao final do tratamento com o extrato, o número de unidades formadoras de colônia de *C. albicans*, por mililitro (UFC/mL) foi igual a $4,1 \times 10^2$, sendo menor que o valor do controle negativo ($12,6 \times 10^2$ UFC/mL). Nas análises histológicas das línguas dos animais, não foram observadas áreas de candidose nos grupos tratados com o extrato de *P. major* (154).

A atividade antibacteriana da pectina PMII, isolada a partir do extrato etanólico das folhas de *P. major*, nas doses de 12 µg, 120 µg e 1,2 mg, foi avaliada em ratos, frente à uma

cepa de *Streptococcus pneumoniae*. Foi coletado o sangue dos animais e o mesmo foi semeado em placas, com ágar específico. Após 18 horas, as colônias bacterianas foram contadas. Os animais sobreviventes foram inspecionados diariamente, obtendo-se o soro por punção cardíaca, para determinação dos anticorpos antipneumocócicos. Após 24 horas de tratamentos, observou-se significativa diminuição dos níveis de bacteremia nos animais tratados com 12 µg de PMII, em relação ao controle negativo. Após três dias do início dos tratamentos, todos animais do grupo controle negativo morreram, ao passo que mais de 50% dos tratados com PMII estavam vivos, demonstrando taxa de sobrevivência muito superior ao grupo controle. A dose de 12 µg foi estabelecida como a menor dose de PMII contra a infecção por *S. pneumoniae* (207).

4.3.2.3 Ensaios *ex vivo*

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

4.4.1 Fase I

Foram conduzidos ensaios clínicos com o objetivo de avaliar o efeito da administração oral do extrato aquoso de *P. major* na diurese (215) e a alergenicidade do pólen de *Plantago* (216-218). A alergia ao pólen de diversas plantas, incluindo o de *Plantago* (sem definição de espécie) foi investigada em pessoas de Montpellier, França. Os indivíduos foram acompanhados ao longo de 1 ano, para evitar possíveis diferenças sazonais, que são frequentes em alergia a pólen. A alergia foi determinada por meio de testes cutâneos modificados e, quando possível, por titulação de IgE específica de anticorpos ao pólen. Os resultados demonstraram positividade no teste cutâneo, frente ao pólen de *Plantago*, e a porcentagem de alergia a este pólen foi de 36% do total de indivíduos avaliados. Dentre os pólenes das plantas avaliadas, o de *Plantago* demonstrou-se o segundo pólen mais alergênico (216).

Park e colaboradores (2012) (217) avaliaram a possibilidade alérgica de 5.094 estudantes da Coreia frente a 25 aeroalérgenos, incluindo o pólen de *Plantago*. Para tal, os estudantes foram randomizados entre os grupos, sendo seus antebraços esterilizados para introdução do reagente, através de picadas. Após 15 minutos, os resultados foram avaliados, sendo todos exames realizados no período da manhã por inspetores treinados. Os índices de

sensibilidade cutânea dos estudantes frente ao pólen de *Plantago* foram muito baixos, apresentando valores inferiores a 1,5% de estudantes sensíveis.

Bosch-Cano e colaboradores (2011) (218) relataram a comparação entre as potências e quantidades de pólenes alergênicos, dentre esses, o de *Plantago*, em cidades rurais, semi-rurais e urbanas da França. Neste estudo foi utilizada escala que variou de 0 (não alergênico) a 5 (extremamente alergênico), na qual pólenes com potências iguais ou superiores a 3 foram considerados alergênicos. As regiões rural e semi-rural apresentaram maior quantidade de pólenes alergênicos que a região urbana. *Plantago* foi uma das plantas que apresentou alergenicidade quanto ao seu pólen (potência igual a 3).

A avaliação do decocto das sementes da planta, quanto à sua atividade diurética, em voluntários saudáveis com idade entre 18 e 27 anos, foi realizada. O placebo utilizado nos experimentos consistiu em extrato aquoso de cana de açúcar, o qual apresentou a mesma coloração, viscosidade e sabor da amostra-teste. A dose diária, oral, foi de 0,6 litros do extrato aquoso, dividida em três intervalos. Os voluntários foram alimentados com comida padronizada baseada em arroz, peixe ou carne e legumes, em quantidades cuidadosamente ponderadas. O grupo tratado foi composto de 40 voluntários sadios. Os resultados demonstraram que não houve diferença significativa em relação às análises da urina após 24 horas de tratamento entre os grupos tratado e placebo. Comparando a quantidade de sódio na urina antes e depois do primeiro dia de tratamento, houve uma consistente, mas não significativa, redução no valor total de sal. Os autores concluíram que o extrato da planta não produz diurese através do aumento da saída de sódio, ou seja, não atua como diurético osmótico (215).

4.4.2 Fase II

Estudos de eficácia, realizados com a droga vegetal e com alguns derivados da planta, bem como acerca de um fitocomplexo, contendo extrato hidroalcoólico de *P. major*, foram encontrados na literatura consultada, relacionados às seguintes atividades: tratamento de bronquite crônica (219), anti-tuberculose (220), cicatrizante (221), tratamento de doenças periodontais (29), controle da gengivite e redução de placa bacteriana (222). Também foram observados estudos acerca da alergenicidade do pólen de *Plantago* (sem determinação de espécie), em indivíduos previamente acometidos por algum evento alérgico (223-232).

Matev e colaboradores (1982) (219) avaliaram uma preparação à base de *P. major*, administrada em 25 pacientes com bronquite crônica, via oral, por 25-30 dias de tratamento. Um efeito rápido sobre queixas subjetivas e sobre conclusões objetivas foi obtido em 80% dos

pacientes tratados. Alguns parâmetros respiratórios foram favoravelmente afetados e a preparação apresentou boa tolerância, sem efeito tóxico ao trato gastrointestinal, ao fígado, aos rins e na hematopoiese.

Folhas trituradas da planta foram investigadas quanto à sua influência sobre feridas tópicas em 18 pacientes prostrados e/ou com limitação de movimento. Os resultados obtidos demonstraram que as propriedades antimicrobiana, anti-inflamatória e cicatrizante, que as folhas de *P. major* possuem, regeneraram o tecido das feridas. Verificou-se em 44,44% dos pacientes, menor comprometimento tissular e, em 11,12%, epitelização completa, o que demonstra um crescimento espontâneo do tecido após utilização das folhas da planta. Os autores concluíram que essa pode ser uma alternativa de baixo custo para uso na cicatrização de feridas (221).

Cordeiro (2005) (29) relatou a utilização de gel dentifrício no tratamento de doenças periodontais, sendo este gel composto por uma mistura de extratos vegetais a 12% (p/p), apresentando extrato hidroalcoólico das folhas de *P. major*. No estudo, caracterizado como duplo-cego, os indivíduos participantes, com idade média de 34 anos, foram instruídos a realizar higiene bucal diária, no mínimo três vezes ao dia, exclusivamente com o dentifrício fornecido, ou com placebo, constituído por solução de corantes e etanol 70%. Os dados apontaram para uma significativa redução do índice de placa (IP), quando utilizado o gel dentifrício contendo extratos vegetais. A redução no índice de sangramento gengival (ISG), observada com o uso deste gel dentifrício, foi superior àquela observada após o uso do produto controle. Os autores relataram, assim, o potencial deste gel dentifrício como adjuvantes na prevenção e no tratamento de doenças periodontais.

Navarro e colaboradores (1998) (222) demonstraram propriedades como controle da gengivite e redução de placa bacteriana de um colutório contendo tintura das folhas da planta. Como colutório de referência positiva foi utilizada solução de digluconato de clorexidina a 0,12% e como controle negativo, solução placebo contendo água destilada, essência de hortelã, corante e metilparabeno (0,1%), foi empregada. Os pacientes (n = 31, todos do sexo masculino) foram randomizados entre os grupos tratado, controle positivo ou placebo, seguindo esquema duplo-cego, no qual foram instruídos a bochechar 10 mL ao dia da solução testada, antes de dormir, por um período total de 42 dias. Ao final de 21 dias observou-se diferença significativa nos índices de placa entre os grupos controle positivo e tratado, não ocorrendo diferença entre esses dois grupos aos 42 dias de tratamento. O grupo tratado apresentou redução significativa no índice de placa e no índice gengival ao final do estudo. Não houve diferença entre os grupos quanto ao índice de mancha nos dentes.

O fitoconcentrado, denominado Dzherelo (Immunoxel), contendo os extratos hidroalcoólicos de: *Aloe arborescens*, *Polygonum aviculare*, *Achillea millefolium*, *Centaureum erythraea*, *Viburnum opulus*, *Urtica dioica*, *Taraxacum officinale*, *Acorus calamus*, *Oreganum majorana*, *Calendula officinalis*, *Hippophae rhamnoides*, *Inula helenium*, *Potentilla erecta*, *Plantago major*, *Artemisia sp*, *Rhodiola rosea*, *Gnaphalium uliginosum*, *Glycyrrhiza glabra*, *Foeniculum vulgare*, *Inonotus obliquus*, *Thymus vulgaris*, *Bidens tripartite*, *Salvia officinalis*, *Rosa canina* e *Juniperus communis* foi desenvolvido e avaliado por Zaiteva e colaboradores (2009) (220), quanto à sua atividade anti-tuberculose.

O medicamento foi administrado, por via oral, no período de 3 meses, a dois grupos de pacientes, diagnosticados com tuberculose pulmonar, sendo pareados por sexo, idade e gravidade da doença. No primeiro grupo, além de receberem o mesmo regime de medicamentos contra a tuberculose, os indivíduos foram tratados com 50 gotas de Dzherelo, duas vezes por dia. No final do terceiro mês de acompanhamento, 81,8% (27/33) dos pacientes em tratamento com Dzherelo apresentaram baciloscopia negativa, enquanto que, apenas 7 de 33 pacientes (21,2%), tratados apenas com a terapia convencional, apresentaram essa resposta. A administração de Dzherelo resultou em cura completa das infiltrações pulmonares em 12 (36,4%) pacientes do grupo, enquanto que apenas um paciente (3%) do outro grupo apresentou a mesma resposta. Os resultados indicaram que, quando Dzherelo é adicionado à terapia contra tuberculose, pode produzir melhorias clínicas, microbiológicas e radiológicas significativas. Ainda, mostrou-se seguro e provou melhorar e/ou reverter lesões hepática causadas por medicamentos clássicos da terapia.

Em revisão bibliográfica acerca do uso de plantas medicinais no tratamento de patologias, realizada por Pareja (2000) (233), utilizando como fonte de referências os estudos desenvolvidos na Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Nacional Mayor de San Marcos, foi evidenciada a contribuição de algumas plantas para utilização na clínica, como *P. major*. O estudo relata que, na clínica, o gel da planta, que é preparado a partir do extrato aquoso liofilizado, é aplicado como anti-inflamatório e cicatrizante.

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

4.4.5.1. Farmacológicos

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.4.5.2 Toxicológicos

Erdem e colaboradores (2009) (234) relataram 2 casos de dermatite aguda de contato causada por *P. major*, após utilização para fins de analgesia e cicatrização. No primeiro caso, homem de 36 anos de idade apresentou erosões e bolhas na perna esquerda. Um ano antes, este indivíduo desenvolveu dermatite irritante de contato causada pela planta. Com tratamento tópico e sistêmico apropriado, houve considerável melhora clínica após uma semana. No segundo caso, mulher de 45 anos de idade apresentou eritema e lesões necróticas superficiais no pé. Ela havia aplicado *P. major* para dor nos pés, cubrindo a região com um pano e folhas da planta. Após 6 horas, ela removeu as folhas por queimadura no local de aplicação.

Exames demonstraram eritema, edema e lesões necróticas superficiais no pé no qual havia sido aplicada a planta, sendo a paciente diagnosticada com dermatite aguda de contato causada por *P. major*. Com tratamento tópico e sistêmico apropriados, houve considerável melhora clínica ao final de 2 semanas. Ambos pacientes confirmaram somente uma única aplicação da planta e não foram expostos ao sol após essa aplicação. As plantas utilizadas foram confidencialmente analisadas por botânico, sendo elas diferentes subespécies de *Plantago major* L., no primeiro caso: *P. major* L. subsp. *intermedia* e, no segundo caso, *P. major* L. subsp. *major*.

Em estudo transversal e descritivo realizado por Moreno Montoya e colaboradores (2011) (235), avaliou-se o emprego da fitoterapia em afecções bucais, periodontite e estomatite, por 30 profissionais da área, na cidade de Santiago de Cuba. *P. major* apresentou-se dentre as plantas mais citadas pelos entrevistados, sendo que 56,6% destes utilizavam colutórios da planta para tratamento das enfermidades bucofaríngeas. Ainda, o efeito anti-inflamatório da planta era conhecido por 90% dos profissionais apesar do conhecimento sobre os constituintes da planta (taninos e mucilagens) ser praticamente nulo.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

Os extratos das folhas de *P. major* apresentam, principalmente, efeitos anti-inflamatórios (124) e cicatrizantes (221), sendo indicado seu uso no tratamento de

inflamações, tanto na boca e faringe, quanto na pele, e feridas cutâneas. Ainda, estudos demonstram seu efeito na redução do índice de placa dental e sangramento gengival (29, 222).

O uso popular das folhas de *P. major* como antissépticas (100), antibacterianas (22), anti-inflamatórias (17), além do seu uso no tratamento de feridas (6, 13, 97-105) e para problemas na garganta (7, 11-13), parece corroborar essas indicações. Ainda, na medicina tradicional, as folhas da planta são utilizadas para a dor de dente (98, 100, 108) e gengivite (7, 11-13), reforçando os achados clínicos para a espécie.

4.5.1 Vias de Administração

Uso tópico.

4.5.2 Dose Diária

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

Para tratamento de inflamações na boca e faringe, aplicação tópica, na forma de bochechos e gargarejos, 3 vezes ao dia (124). Para doenças dentárias e gengivais, escovação dentária, 3 vezes ao dia (29), ou bochecho de 10 mL ao dia (222).

4.5.4 Período de Utilização

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.5.5 Contra Indicações

Hipotensão arterial, obstrução intestinal e gravidez (124). Antes de procedimentos cirúrgicos, por pelo menos 2 semanas, não é recomendado o uso desta planta, devido ao efeito coagulante (236).

4.5.6 Grupos de Risco

Devido ao potencial tóxico teratogênico e abortivo, é contra indicado o uso para gestantes e/ou lactantes (237).

4.5.7 Precauções de uso

Não engolir a preparação após o bochecho e gargarejo (124).

4.5.8 Efeitos adversos relatados

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.5.9 Interações medicamentosas*4.5.9.1 Descritas*

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.5.9.2 Potenciais

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.5.10 Informações sobre superdosagem*4.5.10.1 Descrição do quadro clínico*

Informação não descrita nas referências consultadas.

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Informação não descrita nas referências consultadas.

5. INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

As formas farmacêuticas descritas incluíram unguento hidrofílico (92, 93), gel dentifrício (29), enxaguatório bucal (31) e micropartículas (94, 238). Também foi descrita a utilização de matriz mucilaginosa da planta no preparo de comprimidos de propranolol para liberação controlada deste fármaco (96).

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Há seis produtos registrados na ANVISA que apresentam em sua composição o nome científico *Plantago major* L., sendo quatro deles homeopáticos e outros dois fitoterápicos compostos. Dentre os fitoterápicos (tabela 2), um deles é o Salsaparilha Composto[®], que tem utilização como depurativo, na desintoxicação do sangue, além de apresentar propriedade anti-inflamatória e expectorante em casos de gripe, resfriado e dor de garganta. O outro fitoterápico que apresenta em sua composição *P. major* é o Cassaú Composto[®], usado como tônico reconstituente, indicado como auxiliar no tratamento da inapetência e da debilidade física, segundo o fabricante.

Cabe ressaltar que todos os produtos encontrados apresentavam registro vencido na data de consulta, estando as datas de vencimento entre 12/1985 e 03/2011. Os resultados foram encontrados por meio de busca no sítio eletrônico da ANVISA, no dia 03 de outubro de 2013. Informações adicionais sobre a padronização dos extratos foram pesquisadas nos sites dos laboratórios fabricantes.

Tabela 2. Medicamentos fitoterápicos compostos registrados na ANVISA com nome científico *Plantago major* L.

Produtos registrados com <i>P. major</i> no sítio eletrônico da ANVISA, no dia 03 de outubro de 2013				
Medicamento Fitoterápico	Laboratório	Componentes da Formulação	da	Forma farmacêutica, tipo de extrato e concentração da planta em estudo
Cassaú Composto [®]	Cibecol Industrial Farmacêutica Ltda.	<i>Aristolochia cymbifera</i> Martius/ <i>Plantago major</i> L./ <i>Piptadenia colubrina</i> Benth/ <i>Luehea grandiflora</i> Mart./ <i>Myrocarpus frondosus</i> Alemão.		Cápsula gelatinosa e elixir. Extrato fluido de <i>P. major</i> L.: 0,056 mL (no total de 1,0 mL), ou, 0,056 g (em total de 1,0 g).

Salsaparilha Composto®	Cibecol Industrial Farmacêutica Ltda.	<i>Smilax japicanga</i> Griseb/ <i>Baccharis genistelloides</i> Persoon/ <i>Plantago major</i> L./ <i>Aristolochia cymbifera</i> Martius/ <i>Passiflora incarnata</i> .	Elixir. Concentração da planta: não encontrado.
------------------------	---------------------------------------	---	---

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Informação não descrita nas referências consultadas.

5.4 ROTULAGEM

Informação não descrita nas referências consultadas.

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

Monografia de *P. major* na FARMACOPÉIA HOMEOPÁTICA BRASILEIRA 2ª EDIÇÃO (239) e no Formulário de Fitoterápicos da FARMACOPEIA BRASILEIRA 1ª EDIÇÃO (240).

5.6 PATENTE SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

No banco de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), em pesquisa realizada com os termos: "plantago", "Plantago major", "tansagem", "transagem" e "tanchagem", nenhum depósito de patente para a espécie foi encontrado.

Em pesquisa realizada no sítio eletrônico do *World International Property Organization*, utilizando o termo *Plantago major*, 53 registros de patentes foram encontrados. Destes, apenas os de uso medicamentoso, somando 18 registros, foram incluídos na tabela 3. Foi possível observar que, destes inventos, 16 apresentaram *P. major* na composição de forma associada a outras plantas e apenas 2 relataram a presença da planta de forma isolada.

Tabela 3. Depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie *Plantago major* no WIPO.

Internacional – World International Property Organization (WIPO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
15.03.2012; WO/2012/033422	Preparação à base de uma mistura de ervas para uso cosmético e medicamentoso	Mistura de 35 plantas, dentre elas, <i>P. major</i> (plantain). Extração realizada com etanol ou glicerina. Utilizada para o tratamento de doenças e distúrbios da pele, mucosas, vasos sanguíneos, sistema reprodutivo e da glândula tireoide.

		Aplicação da mistura realizada por pulverização, sob a forma de spray, também em roll-on e lenços umedecidos.
11.08.2011; PI0619288 (BRA)	Composição farmacêutica a base de extratos de plantas para tratamento da enxaqueca	Composição farmacêutica compreendendo extratos de: <i>Justicia pectoralis</i> Jacq, <i>Chamomilla recutita</i> L, <i>Pasiflora incarnata</i> L, <i>Plantago major</i> , <i>Zingiber Officinale</i> Roscoe e <i>Orthosiphon grandiflorus</i> . Atividade demonstrada frente aos indicadores de intensidade da dor, frequência e duração das crises de enxaqueca.
05.06.2009; 2321432 (ESP)	Utilização da associação de extratos de pelargônio e plantago para tratamento da faringite.	Utilização de <i>Pelargonium sidoides</i> e/ou <i>P. reniforme</i> em combinação com <i>Plantago major</i> e/ou <i>P. lanceolata</i> (llantén) para a preparação de uma composição farmacêutica na forma de uma pastilha ou comprimido mastigável, usados na profilaxia e tratamento tópico de inflamações da cavidade orofaríngea.
27.11.2008; 20080292734 (EUA)	Formulação para tratamento de cicatrizes dérmicas e rugas	<i>Plantago major</i> ou <i>P. lanceolata</i> . Plantain pode ser utilizado na forma de pó ou como cataplasma ou, ainda, em base de creme ou unguento. Aplicação na pele durante vários períodos de tempo de 1 a 10 horas, com uma frequência de 1-12 vezes por semana, durante um período de 3 a 50 semanas ou mais. A composição é eficaz para remediar cicatrizes dérmicas e rugas, e, pelo menos, parcialmente eficaz na restauração total da pele.
10.03.2005; WO/2005/020881	Tratamento de doenças com flavonoides e extratos contendo esses compostos	Grupo de flavonoides e extratos contendo esses compostos que possuem propriedades farmacêuticas, sendo úteis no tratamento de fibroses, na prevenção e reparação de tecidos lesionados. Constituintes extraídos e purificados de: <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>S. scordifolia</i> , <i>Oroxylum indicum</i> e <i>P. major</i> .
17.10.2003; 1020030080623 (Coréia Sul)	Preparação para ajudar no combate ao tabagismo	A composição para auxiliar no combate ao tabagismo inclui extrato de <i>Plantago major</i> L. var. <i>japonica</i> , <i>Daphne odora</i> Thunb., folhas de ginkgo e lavanda como ativo, adicionalmente, extrato de pinheiro e de ginseng. Os extratos são obtidos por extração de 100 partes das plantas em 500 a 1000 partes de etanol 30 a 100%.
10.06.2003; 6576269 (EUA)	Tratamento de feridas cutâneas abertas com extratos de plantas	A composição é preparada com extrato de uma das plantas selecionadas, ou a mistura deles: <i>Rosa species</i> , <i>Hypericum perforatum</i> , <i>Stellaria media</i> , <i>Plantago major</i> e <i>Calendula officinalis</i> . É realizada a extração de componentes lipossolúveis. A composição é aplicada para abrir as lesões da pele para promover a sua cicatrização.
11.07.2002; 20020088470 (EUA)	Composição para a redução do consumo de tabaco, refrescando o hálito	<i>Plantago major</i> e um aditivo para diminuir o odor do tabaco na boca são utilizados na composição, de uso oral. O aditivo pode ser: agente mascarante, agente antisséptico e/ou agente neutralizador.
29.05.2002; 1207893	Cicatrização de feridas por folhas secas e trituradas de <i>Plantago major</i>	Folhas secas e trituradas de <i>P. major</i> são utilizadas como substância ativa na cura de feridas.
27.03.2002; 1341428 (China)	Medicina chinesa no tratamento de doenças	Funções: promoção da diurese, diminuição do inchaço, alívio da dor e da coceira, cura da infecção urinária e uretrite. Preparação contendo 9 plantas: <i>Rubia yunnanensis</i> , <i>Equisetum ramosissimum</i> , <i>Smilax ferox</i> , <i>Plantago major</i> , <i>Polygala japonica</i> , <i>Hemerocallis menor</i> , <i>Melissa axillaris</i> , <i>Brandisia</i>

25.09.2001; (EUA)	6294193	Associação de <i>P. major</i> e <i>H. perforatum</i> no tratamento do tabagismo	<i>hancei</i> e <i>Yunnanensis stellaria</i> . <i>P. major</i> e <i>H. perforatum</i> são utilizados via oral produzindo diminuição do desejo por nicotina proporcionando, ainda, efeito antidepressivo.
01.05.2000; (ESP)	2142781	Pomada vegetal para queimaduras	Tratamento de queimaduras e feridas por unguento preparado com 15-25 gramas de: <i>Chelidonium majus</i> ; <i>Plantago major</i> ; <i>Matricaria chamomilla</i> ; <i>Achillea millefolium</i> ; <i>Calendula officinalis</i> ; <i>Hypericum perforatum</i> ; <i>Eucalyptus globulus</i> , além de: <i>Oleum olivarium</i> (1000g) e <i>Cera flava</i> (80-130g).
01.09.1999; (ESP)	2133244	Preparação para a eliminação de acúmulo de gordura corpórea	Composição: 14-16% de cada um dos extratos fluidos de: <i>Cichorium intybus</i> , <i>Cynara scolymus</i> , <i>Plantago major</i> . Além de 9-11% do extrato fluido de <i>Arctium lappa</i> , 8-10% do extrato de <i>Oenothera biennis</i> , 8-10% do extrato de <i>Crataegus monogyna</i> , 6-8% do extrato de <i>Borago officinalis</i> e 4-6% do extrato de <i>Melissa officinalis</i> . Extratos misturados com glicerol e água destilada.
14.04.1998; (EUA)	5738850	Composição terapêutica para o tratamento de lesões da pele	Agente fitoterápico para o tratamento de lesões da pele e alterações mórbidas da pele. Adequado como agente anti-herpes simplex, sem efeitos colaterais significativos. Consiste no extrato dos componentes extraíveis de: <i>Salvia officinalis</i> , <i>Plantago lanceolata</i> , <i>Plantago major</i> e <i>Viscum album</i> .
10.02.1998; (EUA)	5716635	Adesivo transdérmico de <i>Plantago major</i> para utilização no tratamento do tabagismo	Sistema transdérmico contendo extrato de <i>P. major</i> . A utilização desse sistema produz uma diminuição do desejo por nicotina.
01.02.1995; (ESP)	2065292	Composições terapêuticas de uso tópico para tratamento da psoríase.	Combinação de extratos aquosos de: <i>Plantago major</i> , <i>Rosa canina</i> e <i>Citrus aurantium</i> . Alta eficiência em relação ao tratamento dos sintomas da doença, diminuindo o risco de recidiva e também apresenta boa tolerância.
15.02.1994; (Rússia)	02007177	Agente para o tratamento de infecções por <i>Staphylococcus</i>	Contém, dentre outros, flores de matricaria, <i>Hypericum perforatum</i> , folhas de urtiga, manjerona selvagem, bardana, <i>Plantago major</i> , raízes de <i>Potantilla tormentilla</i> , <i>Equisetum arvense</i> , dente de leão e flores de calêndula. Agente é utilizado para o tratamento da mastite, furunculose e apendicite.
15.11.1990; WO/1990/013305		Preparação farmacêutica para tratamento de mastite	Preparação para tratamento de mastite em animais e seres humanos, consistindo de uma mistura de decoctos e infusos das ervas medicinais: <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Calendula officinalis</i> , <i>Urtia</i> , <i>Centaurium umbelliferous</i> , <i>Plantago major</i> , <i>Origanum vulgare</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Angelica archangelica officinalis</i> , <i>Taraxacum</i> , <i>Tissilago</i> , <i>Sanguisorba officinalis</i> , <i>Valeriana officinalis</i> , <i>Mentha piperita</i> , <i>Thymus vulgaris</i> e <i>Bedens tripartite</i> . pH final não inferior a 7,4.

ESP: Espanha; BRA: Brasil; EUA: Estados Unidos

No *European Patent Office*, em pesquisa realizada no dia 17 de outubro de 2013, utilizando *Plantago major* como termo de busca, foram encontrados 72 registros de patentes. Foram selecionados, dentre estes, aqueles que reportaram uso medicamentoso da planta, desconsiderando os duplicados do WIPO e aqueles que não trataram da planta em questão,

somando 16 registros que foram incluídos na tabela 4. Todos os inventos analisados apresentaram *P. major* na composição de forma associada a outras plantas e/ou substâncias.

Tabela 4. Registros de depósito de patente com fim medicamentoso para a espécie *P. major* no EPO.

Escritório Europeu – European Patent Office (EPO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
30.08.2013; RO128713 (A2)	Pomada para tratamento de queimaduras e feridas a base de produtos naturais	Pomada composta por 15-25 partes de extrato oleoso de <i>Calendula officinalis</i> , mesma quantidade de <i>Hypericum perforatum</i> , de <i>Symphytum officinalis</i> , de <i>Arctium lappa</i> , de <i>Althea officinalis</i> , 20-40 partes de <i>Matricaria chamomilla</i> , mesma quantidade de <i>Plantago major</i> , 10-20 partes de <i>Achillea millefolium</i> , mesma quantidade de <i>Quercus cortex</i> , 800 partes de óleo de oliva, 100 partes de óleo de coco, 100 partes óleo de <i>Hippophae oleum</i> , 50-150 partes de <i>Cera flava</i> , mesma quantidade de resina de conífera, 5-10 partes de óleo essencial de <i>Lavandulae aetheroleum</i> .
28.02.2013; (B1)	MD4197 Método para o tratamento de úlceras tróficas	Úlceras tróficas tratadas diariamente, por 45 dias, com uma solução a 3% de peróxido de hidrogênio e uma mistura contendo <i>Langermannia gigantea</i> em pó, óleo de <i>Rosae pingue</i> e óleo de <i>Plantago major</i> L.
31.10.2012; (U1)	BG1615 Composição antitussígena	Xarope antitussígeno e coadjuvante no processo de reparo e reforço da mucosa do trato respiratório superior. Composto, dentre outro, por: raiz de <i>Althaea officinalis</i> , <i>Inula helenium</i> , <i>Primula veris</i> , <i>Folia scolopendri</i> , <i>Plantago major</i> , flores de tomilho.
25.07.2012; GEU20121731 (Y)	Preparação para doenças hepáticas e na vesícula biliar	A preparação contém flores de <i>Calendula officinalis</i> L., flores de <i>Matricaria chamomilla</i> L., <i>Plantago major</i> L., flores de <i>Achillea millefolium</i> L., <i>Urtica urens</i> L., flores de <i>Helichrysums</i> , flores de <i>Cichorium intybus</i> L., flores de <i>Hypericum</i> , <i>Equisetum</i> , <i>Polygonum aviculare</i> L., flores de <i>Origanum vulgare</i> L., flores de tomilho e um excipiente farmacêutico.
25.07.2012; GEU20121730 (Y)	Preparação para tratamento de gastrite e doenças ulcerativas	Contém extrato das frutas de <i>Hippophae rhamnoides</i> L., das flores de <i>Viscum album</i> L., <i>Calendula officinalis</i> L., de <i>Plantago major</i> L., das flores de <i>Hypericum</i> L. e de própolis.
30.04.2012; RO123423 (B1)	Mistura fitoterápica para tratamento de úlcera péptica	Produto fitoterápico para o tratamento da úlcera péptica, constituído por uma mistura de flores de <i>Calendula officinalis</i> , erva <i>Mycelis muralis</i> e folhas de <i>Plantago major</i> . Disponível, após trituração dos componentes, em cápsulas de gelatina dura.
10.10.2007; GEU20071384 (Y)	Tratamento e profilaxia de distúrbios gastrintestinais	Combinação dos decoctos de raízes de <i>Potentilla erecta</i> L. e de sementes e folhas de <i>Plantago major</i>

L.		
25.12.2008; GEP20084573 (B)	Plantas medicinais contra o tumor maligno	Preparação compreende ácido láctico, novocaína, <i>Polygonum aviculare</i> L., <i>Plantago major</i> L., mel, ácido cítrico, óleo de <i>Hippophae</i> , <i>Berberis vulgaris</i> L. e água.
31.05.2005; BG108374 (A)	Melhora da regeneração tecidual e metabolismo	Formulação atua na regeneração da pele e metabolismo do tecido nas articulações, músculos, tendões e nervos periféricos. Composta por extratos de <i>Hypericum perforatum</i> , <i>Plantago major</i> , urtigas, calêndula, <i>Agrimonia eupatoria</i> , rabo de cavalo, cenoura, couve e batata, além de componentes oleosos de origem animal e vegetal.
31.08.2004; BG107501 (A)	Pomada para o tratamento de feridas e regeneração da pele	A pomada é aplicada ao tratamento de feridas e úlceras, assim como na melhoria da regeneração da pele. É composta por extratos de gerânio selvagem, erva de São João, camomila, calêndula, <i>Plantago major</i> , manjerona, pinheiros, urtigas, bem como grãos moídos de salsa, folhas de figueira, folhas de amoreira, brotos de carvalho, gordura animal, gordura vegetal, cera de abelha e resina vegetal de coníferas.
19.03.2003; NL1022240 (C1)	Produto antitabagismo	Produto antitabagismo contendo uma solução de acetato ou nitrato de prata (1 g/L) em água destilada e os extratos de <i>Plantago major</i> , sassafrás, valeriana e alfafa.
13.04.2004; GEP20043351 (B)	Tratamento de hemorroidas	Pomada contendo óleo de girassol, óleo de oliva, óleo de erva de São João, óleo de baleia, cera, própolis, flores de <i>Verbascum</i> , flores de <i>Sambucus nigra</i> , folhas de <i>Plantago major</i> e <i>Humulus lupulus</i> . A referida pomada é utilizada para o tratamento de hemorroidas.
10.01.2003; GEP20032944 (B)	Composição medicinal antisséptica e anestésica	Composta por <i>Cotinus coggygria</i> , <i>Plantago major</i> L., <i>Calendula officinalis</i> L., <i>Clematis vitalba</i> L., <i>Caucasus Hedera helix</i> L.
12.08.2002; GEP20032886 (B)	Plantas para tratamento de hepatite	Compreende raízes de <i>Juncus effusus</i> L., fruto de <i>Sumbucus nigra</i> L., flores de <i>Tanacetum vulgare</i> L., raízes de <i>Cichorium intybus</i> L., fruto de <i>Vaccinium myrtillus</i> L., flores de <i>Calendula officinalis</i> L., <i>Daucus carota</i> L., casca de <i>Quercus robur</i> L., <i>Salix alba</i> L., <i>Plantago major</i> L., <i>Bidens tripartita</i> L., <i>Salvia officinalis</i> L., <i>Inula helenium</i> L., <i>Petasites spurius</i> , <i>Fragaria vesca</i> L., <i>Agrimonia eupatoria</i> L., <i>Frangula alnus</i> Mill., <i>Urtica urens</i> L., <i>Centaurea cyanus</i> L.
07.03.2002; DE10025796 (A1)	Medicamento para o tratamento de doenças do nariz e garganta, distúrbios gástricos, picadas de insetos, ainda com ação hemostática, anti-inflamatória e analgésica	Extrato das folhas frescas de <i>Plantago lanceolata</i> e/ou <i>Plantago major</i> na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças do nariz e da região da garganta, distúrbios gástricos ou hemorragias e feridas.
16.10.2001; US6303647 (B1)	<i>Plantago major</i> e <i>Piper methysticum</i> para tratamento de tabagismo	Associação entre <i>Plantago major</i> e <i>Piper methysticum</i> utilizada numa forma adaptada para ser ingerida por via oral, produzindo diminuição do desejo por tabaco e fornecendo efeitos antidepressivos e anti-ansiolítico.

No sítio eletrônico da *Japan Patent Information Organization*, foi realizada pesquisa no dia 17 de outubro de 2013, utilizando a palavra "Plantago major", no campo *Text Search* da *Industry Property Library* IPOL. Foram encontrados 9 registros de patentes, porém 2 deles buscaram *P. asiatica* e *P. major var. asiatica* e não foram inclusos na tabela 5 abaixo.

Tabela 5. Depósito de patente para a espécie *P. major* no JPIO.

Escritório Japonês - Japan Patent Information Organization (JPIO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
17.02.2011; 2011 032182	- Preparação para a pele de uso externo e cosmético	Extrato da semente de <i>Plantago major</i> . A preparação para a pele de uso externo e cosmético pretende estabilizar oxigênio singleto.
15.10.2009; 2009 234976	- Preparação para a pele anti-idade	Extrato das sementes de <i>P. major</i> L. como componente ativo. A preparação antienvelhecimento para uso externo na pele contém um ativador de células ou fibroblastos.
20.09.2007; 2007 238559	- Preparação galênica contendo agentes ativadores de células dendríticas imaturas	Contém fórmulas galênicas ou extratos de <i>Polyporus umbellatus</i> , <i>Amomum xanthioides</i> , <i>Pinellia ternate</i> , <i>Lycium chinense</i> Miller, <i>Plantago major</i> , <i>Arctium lappa</i> , <i>Cimicifuga simplex</i> , <i>Corydalis decumbens</i> , <i>Asiasarum sieboldi</i> e <i>Schizonepeta tenifolia</i> .
25.01.2007; 2007 016053	- Agente antineoplásico	Agente antineoplásico contendo essências de uma ou mais plantas que apresentam ação na saliva e a adriamicina. Dentre as 48 plantas listadas, encontra-se <i>P. major</i> .
30.11.1992; 04 342535	- Inibidor da testosterona 5 α -redutase, atuando como tônico capilar e possuindo efeito terapêutico na acne	Dentre os extratos citados está o da planta inteira de <i>P. major</i> . O extrato é usado como tal, diluído, concentrado ou liofilizado. Na forma de pó ou de pasta ou, se necessário, em uma preparação farmacêutica apropriada. A ação antiandrogênica causada pelo efeito inibidor da 5 α -redutase está isenta de outros efeitos hormonais indesejáveis e tem uma elevada segurança.
08.08.1990; 02 200620	- Enxague bucal	Na preparação, <i>Plantago major</i> L. é extraído com solvente (água, metanol, n-hexano, etc.) e usada como um ingrediente ativo.
14.04.1987; 62 081322	- Inibidor da aldose redutase	Uma mistura composta por raízes de <i>Rehmania glutinosa</i> , <i>Achyranthes fauriei</i> , <i>Dioscorea japonica</i> , <i>Paeonia moutan</i> , sementes de <i>Plantago major</i> , tubérculo de <i>Alisma orientale</i> , <i>Poria cocos</i> , casca de <i>Cinnamomum cassia</i> e tubérculo de <i>Acónito carmichaeli</i> foi extraída com 10 vezes o peso em água quente. O filtrado foi seco para se obter o pó.

A pesquisa realizada nos bancos de dados de patentes demonstrou que a planta é, na maioria das vezes, utilizada de forma associada a outras plantas tendo aplicação, principalmente, em feridas cutâneas e lesões de pele.

5.7 DIVERSOS

Informação não descrita nas referências consultadas.

REFERÊNCIAS

1. Missouri Botanical Garden [Internet]. Missouri Botanical Garden. 2014 [acesso em 17 de fevereiro de 2014]. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/25200022>.
2. *Plantaginaceae* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. [Internet]. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2014 [acesso em 17 de fevereiro de 2014]. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB128310>.
3. The International Plant Names Index [Internet]. The Royal Botanic Gardens, Kew, The Harvard University Herbaria, and Australian National Herbarium. 2014 [acesso em 17 de fevereiro de 2014]. Disponível em: <http://www.ipni.org/ipni/>.
4. Tanchagem: (*Plantago major*) [Internet]. Horto Didático de Plantas Medicinais do HU, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis. 2014 [acesso em 22 de fevereiro de 2014]. Disponível em: <http://www.hortomedicinaldohu.ufsc.br/planta.php?id=158>.
5. Bacchi O, Leitão Filho HF, Aranha C. Plantas invasoras de culturas. Campinas: Instituto Campineiro de Ensino Agrícola; 1984. 906 p.
6. Neves JM, Matos C, Moutinho C, Queiroz G, Gomes LR. Ethnopharmacological notes about ancient uses of medicinal plants in Trás-os-Montes (northern of Portugal). *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;124(2):270-83.
7. Oliveira ER, Menini Neto L. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas pelos moradores do povoado de Manejo, Lima Duarte - MG. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2012;14(2):311-20.
8. Rodrigues ACC, Guedes MLS. Utilização de plantas medicinais no Povoado Sapucaia, Cruz das Almas - Bahia. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2006;8(2):1-7.

9. Oliveira HB, Kffuri CW, Casali VWD. Estudo etnofarmacológico de plantas medicinais utilizadas em Rosário da Limeira, Minas Gerais, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2010;20(2):256-60.
10. Franca F, Lago EL, Marsden PD. Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in an endemic area of Bahia, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1996;29(3):229-32.
11. Pereira FL, Fernandes JM, Leite JPV. Ethnopharmacological survey: A selection strategy to identify medicinal plants for a local phytotherapy program. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;48(2):299-313.
12. de Albuquerque UP, Monteiro JM, Ramos MA, de Amorim ELC. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;110(1):76-91.
13. Albertasse PD, Thomaz LD, Andrade MA. Plantas medicinais e seus usos na comunidade da Barra do Jucu, Vila Velha, ES. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2010;12(3):250-60.
14. Roig JT. *Llantén. Plantas medicinales, aromáticas y venenosas de Cuba*. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1988. 1125 p.
15. Gómez-Estrada H, Díaz-Castillo F, Franco-Ospina L, Mercado-Camargo J, Guzmán-Ledezma J, Medina JD, et al. Folk medicine in the northern coast of Colombia: an overview. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2011;7:27.
16. Ordoñez AAL. Fitofármacos: medicina alternativa en comuna rural "El Manantial" (Argentina). *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007;26(3):449-53.

17. Rehecho S, Uriarte-Pueyo I, Calvo J, Vivas LA, Calvo MI. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Nor-Yauyos, a part of the Landscape Reserve Nor-Yauyos-Cochas, Peru. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;133(1):75-85.
18. Sanz-Biset J, Campos-de-la-Cruz J, Epiquién-Rivera MA, Cañigueral S. A first survey on the medicinal plants of the Chazuta valley (Peruvian Amazon). *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;122(2):333-62.
19. Torri MC. Perceptions and uses of plants for reproductive health among traditional midwives in Ecuador: Moving towards intercultural pharmacological practices. *Midwifery*. 2013;29(7):809-17.
20. Brako L, Rossman AY, Farr DF. 5. Scientific common names of 7000 vascular plants in the United States. American Phytopathological Society. St. Paul: Minnesota. 1995. 294 p.
21. Cavender A. Folk medical uses of plant foods in southern Appalachia, United States. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;108(1):74-84.
22. Pieroni A, Dibra B, Grishaj G, Grishaj I, Maçai SG. Traditional phytotherapy of the Albanians of Lopushe, Northern Albanian Alps. *Fitoterapia*. 2005;76(3-4):379-99.
23. Saganuwan AS. Some medicinal plants of Arabian Penninsula. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010;4(9):766-88.
24. Spring MA. Ethnopharmacologic analysis of medicinal plants used by laotian hmong refugees in Minnesota. *Journal of Ethnopharmacology*. 1989;26(1):65-91.
25. Flora of China (Curcubitaceae through Valerianaceae with Annonaceae and Berberidaceae). In: Wu CY, Raven PH, Hong DY. *Flora of China*. Beijing & St. Louis: Science Press & Missouri Botanical Garden Press. 2011:1-884.

26. Velasco-Lezama R, Tapia-Aguilar R, Román-Ramos R, Vega-Avila E, Pérez-Gutiérrez MS. Effect of *Plantago major* on cell proliferation *in vitro*. Journal of Ethnopharmacology. 2006;103(1):36-42.
27. Tutin TG, Heywood VH, Burges NA, Valentine DH, Walters SM, Webb DA. Flora Europaea. Cambridge: Cambridge University Press; 1976. 39 p.
28. De Lima Neto DA. Efeitos cicatrizantes e antimicrobianos das plantas medicinais especies *Porophyllum ruderale* (Arnica), *Arctium lappa minor* (Bardana) e *Plantago major* (Tanchagem ou Cinco Nervos). Piracicaba, São Paulo: Universidade Estadual de Campinas; 1991.
29. Cordeiro CHG. Atividade biológica de gel dentifrício e enxaguatório bucal contendo extratos vegetais. Araraquara, São Paulo: Universidade Estadual Paulista; 2005.
30. Braz R, Wolf LG, Lopes GC, de Mello JCP. Quality control and TLC profile data on selected plant species commonly found in the Brazilian market. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2012;22(5):1111-8.
31. Cordeiro CHG, Sacramento LVS, Corrêa MA, Pizzolitto AC, Bauab TM. Análise farmacognóstica e atividade antibacteriana de extratos vegetais empregados em formulação para a higiene bucal. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2006;42(3):395-404.
32. Guil-Guerrero JL. Nutritional composition of *Plantago* species (*P. major* L., *P. lanceolata* L., and *P. media* L.). Ecology of Food and Nutrition. 2001;40(5):481-95.
33. Freitas MSM, Martins MA, Carvalho AJC. Produção de biomassa e teores de macronutrientes da tanchagem (*Plantago major* L) em resposta a adubação fosfatada e micorrizas arbusculares. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais. 2008;10(3):31-7.
34. Makhmudov RR, Abdulladzhanova NG, Kamaev FG. Phenolic compounds from *Plantago major* and *P. lanceolata*. Chemistry of Natural Compounds. 2011:1-2.

35. Barton KE, Bowers MD. Neighbor species differentially alter resistance phenotypes in *Plantago*. *Oecologia*. 2006;150(3):442-52.
36. Bacchi EM. Controle de Qualidade de Fitoterápicos. In: Di Stasi LC. Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar. 1 ed. São Paulo: Editora Unesp; 1996;169-86.
37. Alarcon-Aguilar F, Vega-Avila E, Almanza-Perez J, Velasco-Lezama R, Vazquez-Carrillo L, Roman-Ramos R. Hypoglycemic effect of *Plantago major* seeds in healthy and alloxan-diabetic mice. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 2006;49:51-4.
38. Atta AH, Abo EL-Sooud K. The antinociceptive effect of some Egyptian medicinal plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;95(2-3):235-8.
39. Atta AH, Mouneir SM. Evaluation of some medicinal plant extracts for antidiarrhoeal activity. *Phytotherapy Research*. 2005;19(6):481-5.
40. de Paula CC. Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* e *in vivo* de *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Margaridinha do Campo) e *Macrosiphonia velame* (A. St.-Hil.) Müll. Arg. (Velame Branco). Cuiabá, Mato Grosso: Universidade Federal de Mato Grosso; 2010.
41. Long C, Moulis C, Stanislas E, Fouraste I. Aucuboside and catapol in *Plantago lanceolata* L., *Plantago major* L., *Plantago media* L. leaves. *Journal de Pharmacie de Belgique*. 1995;50(6):484-8.
42. Hoffman M, Jia Z, Peña MJ, Cash M, Harper A, Blackburn Ii AR, et al. Structural analysis of xyloglucans in the primary cell walls of plants in the subclass Asteridae. *Carbohydrate Research*. 2005;340(11):1826-40.

43. Gorin AG. Chemical investigation of the polysaccharides of the leaves of *Plantago major* L. - I. Analysis of the monosaccharide composition of the polysaccharide complex. *Chemistry of Natural Compounds*. 1965;1(5):232-5.
44. Gorin AG. Chemical investigation of the polysaccharides of the leaves of *Plantago major* L. - II. Pectic acid. *Chemistry of Natural Compounds*. 1965;1(6):289-91.
45. Samuelsen AB, Paulsen BS, Wold JK, Otsuka H, Yamada H, Espevik T. Isolation and partial characterization of biologically active polysaccharides from *Plantago major* L. *Phytotherapy Research*. 1995;9(3):211-8.
46. Samuelsen AB, Cohen EH, Paulsen BS, Wold JK. Structural studies of a pectic polysaccharide from *Plantago major* L. *Progress in Biotechnology*. 1996;6:19-22.
47. Samuelsen AB, Paulsen BS, Wold JK, Otsuka H, Kiyohara H, Yamada H, et al. Characterization of a biologically active pectin from *Plantago major* L. *Carbohydrate Polymers*. 1996;30(1):37-44.
48. Samuelsen AB, Paulsen BS, Wold JK, Knutsen SH, Yamada H. Characterization of a biologically active arabinogalactan from the leaves of *Plantago major* L. *Carbohydrate Polymers*. 1998;35(3-4):145-53.
49. Olennikov DN, Tankhaeva LM, Samuelsen AB. Quantitative analysis of polysaccharides from *Plantago major* leaves using the Dreywood method. *Chemistry of Natural Compounds*. 2006;42(3):265-8.
50. Bakker MI, Baas WJ, Sijm DTHM, Kollöffel C. Leaf wax of *Lactuca sativa* and *Plantago major*. *Phytochemistry*. 1998;47(8):1489-93.
51. Zacchigna M, Cateni F, Faudale M, Sosa S, Loggia RD. Rapid HPLC analysis for quantitative determination of the two isomeric triterpenic acids, oleanolic acid and ursolic acid, in *Plantago major*. *Scientia Pharmaceutica*. 2009;77(1):79-86.

52. Tarvainen M, Suomela JP, Kallio H, Yang B. Triterpene acids in *Plantago major*: Identification, quantification and comparison of different extraction methods. *Chromatographia*. 2010;71(3-4):279-84.
53. Ringbom T, Segura L, Noreen Y, Perera P, Bohlin L. Ursolic acid from *Plantago major*, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 catalyzed prostaglandin biosynthesis. *Journal of Natural Products*. 1998;61(10):1212-5.
54. Olennikov DN, Mikhailova TM, Tankhaeva LM, Samuelsen AB. Organic acids of medicinal plants. 1. *Plantago major*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2005;41(4):467-8.
55. Jamilah J, Sharifa AA, Sharifah NRSA. GC-MS analysis of various extracts from leaf of *Plantago major* used as traditional medicine. *World Applied Sciences Journal*. 2012;17:67-70.
56. Ivanova D, Gerova D, Chervenkov T, Yankova T. Polyphenols and antioxidant capacity of Bulgarian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;96(1-2):145-50.
57. Katalinic V, Milos M, Kulisic T, Jukic M. Screening of 70 medicinal plant extracts for antioxidant capacity and total phenols. *Food Chemistry*. 2006;94(4):550-7.
58. Olennikov DN, Tankhaeva LM. A method for quantitative estimation of total flavonoids in greater plantain leaves. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2008;42(4):208-10.
59. Zubair M, Nybom H, Lindholm C, Rumpunen K. Major polyphenols in aerial organs of greater plantain (*Plantago major* L.), and effects of drying temperature on polyphenol contents in the leaves. *Scientia Horticulturae*. 2011;128(4):523-9.
60. Zubair M, Ekholm A, Nybom H, Renvert S, Widen C, Rumpunen K. Effects of *Plantago major* L. leaf extracts on oral epithelial cells in a scratch assay. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;141(3):825-30.

61. Zubair M, Nybom H, Ahnlund M, Rumpunen K. Detection of genetic and phytochemical differences between and within populations of *Plantago major* L. (plantain). *Scientia Horticulturae*. 2012;136:9-16.
62. Randić ZG, Males Z. Spectrophotometric determination of acteoside in the herbal drugs *Plantaginis lanceolatae folium* and *Plantaginis majoris folium*. *Farmaceutski Glasnik*. 2008;64(5):239-43.
63. Maksyutina NP. Baicalein and scutellarein derivatives in the leaves of *Plantago major*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1971;7(3):352.
64. Nishibe S, Tamayama Y, Sasahara M, Andary C. A phenylethanoid glycoside from *Plantago asiatica*. *Phytochemistry*. 1995;38(3):741-3.
65. Tomás-Barberán FA, Grayer-Barkmeijer RJ, Gil MI, Harborne JB. Distribution of 6-hydroxy-, 6-methoxy- and 8-hydroxyflavone glycosides in the labiatae, the scrophulariaceae and related families. *Phytochemistry*. 1988;27(8):2631-45.
66. Toyoda M, Tanaka K, Hoshino K, Akiyama H, Tanimura A, Saito Y. Profiles of potentially antiallergic flavonoids in 27 kinds of health tea and green tea infusions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1997;45(7):2561-4.
67. Maksyutina NP. Hydroxycinnamic acids of *Plantago major* and *Pl. lanceolata*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1971;7(6):795.
68. Guil JL, Rodríguez-García I, Torija E. Nutritional and toxic factors in selected wild edible plants. *Plant Foods for Human Nutrition*. 1997;51(2):99-107.
69. Guil-Guerrero JL, Rodríguez-García I. Lipids classes, fatty acids and carotenes of the leaves of six edible wild plants. *European Food Research and Technology*. 1999;209(5):313-6.

70. Liu L, Howe P, Zhou YF, Hocart C, Zhang R. Fatty acid profiles of leaves of nine edible wild plants: An Australian study. *Journal of Food Lipids*. 2002;9(1):65-71.
71. Sourì E, Amin G, Farsam H, Barazandeh Tehrani M. Screening of antioxidant activity and phenolic content of 24 medicinal plant extracts. *Daru*. 2008;16(2):83-7.
72. Egorov TA, Galkina TG, Balashova TA, Arsen'ev AS, Nikonorova AK, Babakov AV, et al. Phenolic glycoside isolated from seeds of the greater plantain (*Plantago major* L.). *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2004;396:132-5.
73. Samuelsen AB, Lund I, Djahromi JM, Paulsen BS, Wold JK, Knutsen SH. Structural features and anti-complementary activity of some heteroxylan polysaccharide fractions from the seeds of *Plantago major* L. *Carbohydrate Polymers*. 1999;38(2):133-43.
74. Samuelsen AB, Cohen EH, Paulsen BS, Brüll LP, Thomas-Oates JE. Structural studies of a heteroxylan from *Plantago major* L. seeds by partial hydrolysis, HPAEC-PAD, methylation and GC-MS, ESMS and ESMS/MS. *Carbohydrate Research*. 1999;315(3-4):312-8.
75. Shamim Ahmad M, U. Ahmad M, Osman SM. A new hydroxyolefinic acid from *Plantago major* seed oil. *Phytochemistry*. 1980;19(10):2137-9.
76. Antibus RK, Sinsabaugh RL. The extraction and quantification of ergosterol from ectomycorrhizal fungi and roots. *Mycorrhiza*. 1993;3(3):137-44.
77. Mello JC, Guimarães NSS, Gonzalez MVD, Paiva JS, Prieto T, Nascimento OR, et al. Hydroxyl scavenging activity accounts for differential antioxidant protection of *Plantago major* against oxidative toxicity in isolated rat liver mitochondria. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;64(8):1177-87.
78. Handjieva N, Spassov S, Bodurova G, Saadi H, Popov S, Pureb O, et al. Majoroside, an iridoid glucoside from *Plantago major*. *Phytochemistry*. 1991;30(4):1317-8.

79. Taskova R, Handjieva N, Evstatieva L, Popov S. Iridoid glucosides from *Plantago cornuti*, *Plantago major* and *Veronica cymbalaria*. *Phytochemistry*. 1999;52(8):1443-5.
80. Pourmorad F, Hosseinimehr SJ, Shahabimajd N. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of some selected Iranian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology*. 2006;5(11):1142-5.
81. Ozturk HS, Simsek E, Ozer O. Antioxidant activities and total phenolic compound levels of various plants. *FEBS Journal*. 2012;279.
82. Poblete A, López-Alarcón C, Lissi E, Campos AM. Oxygen radical antioxidant capacity (ORAC) values of herbal teas obtained employing different methodologies can provide complementary data. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2009;54(2):154-7.
83. Sharifa AA, Jamaludin J, Kiong LS, Chia LA, Osman K. Anti-urolithiatic terpenoid compound from *Plantago major* Linn. (Ekor Anjing). *Sains Malaysiana*. 2012;41(1):33-9.
84. Stenholm A, Göransson U, Bohlin L. Bioassay-guided supercritical fluid extraction of cyclooxygenase-2 inhibiting substances in *Plantago major* L. *Phytochemical Analysis*. 2013;24(2):176-83.
85. Abud MA, Molina A, Wendel GH, Juan Hikawczuk VE, Pelzer LE, María AO, et al. Gastroprotective effects of *Plantago major* and metabolites in rats. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2012;31(8):1203-6.
86. Stef DS, Iosif G, Ioan-Trasca T, Stef L, Pop C, Harmanescu M, et al. Evaluation of 33 medicinal plant extracts for the antioxidant capacity and total phenols. *Journal of Food, Agriculture and Environment*. 2010;8(3-4):207-10.
87. Ahmad FB, Holdsworth DK. Medicinal plants of Sabah, East Malaysia - Part I. *Pharmaceutical Biology*. 2003;41(5):340-6.

88. Santos AC, Santos GA, Obligacion MBS, Olay LP, Fojas FA. Philippine plants and their contained natural products. Phillipines Universidade de Michigan; 1981.
89. Jaganath IB, Ng LT. Herbs: The green pharmacy of Malaysia. Vinpress Sdn Bhd and Malaysian Agriculture Research and Development Institute (MARDI). Kuala Lumpur, Malaysia. 2000;45-6.
90. Rønsted N, Gøbel E, Franzyk H, Jensen SR, Olsen CE. Chemotaxonomy of *Plantago*. Iridoid glucosides and caffeoyl phenylethanoid glycosides. *Phytochemistry*. 2000;55(4):337-48.
91. Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;71(1-2):1-21.
92. Rodriguez Pargas A, Leon Padilla MC, Hernandez Rodriguez A, Junco Barranco J. Actividad antifungica *in vitro* de una crema de plantago major. *Revista Cubana de Plantas Medicinails*. 1996;1(3):9-12.
93. Rodriguez Pargas A, Leon Padilla MC, Hernandez Rodriguez A, Junco Barranco J. Prueba de irritabilidad dermica primaria del *Plantago major*. *Revista Cubana de Plantas Medicinails*. 1996;1(3):46.
94. Borodina TN, Rumsh LD, Kunizhev SM, Sukhorukov GB, Vorozhtsov GN, Feldman BM, et al. Entrapment of herbal extracts into biodegradable microcapsules. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2008;2(2):176-82.
95. Markvicheva EA, Antonov EN, Popova AV, Bogorodskii SE, Likhareva VV, Fel'dman BM, et al. Biodegradable polymer microparticles with entrapped herbal extracts: preparation with supercritical carbon dioxide and use for tissue repair. *Biomed Khim*. 2009;55(4):479-88.

96. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Sagheb-Doust M. Evaluation of *Plantago major* L. seed mucilage as a rate controlling matrix for sustained release of propranolol hydrochloride. *Acta Pharmaceutica*. 2013;63(1):99-114.
97. Cornara L, La Rocca A, Marsili S, Mariotti MG. Traditional uses of plants in the Eastern Riviera (Liguria, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;125(1):16-30.
98. Miraldi E, Ferri S, Mostaghimi V. Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *Journal of Ethnopharmacology*. 2001;75(2-3):77-87.
99. Petkeviciute Z, Savickiene N, Savickas A, Bernatoniene J, Simaitiene Z, Kalveniene Z, et al. Urban ethnobotany study in Samogitia region, Lithuania. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010;4(1):064-71.
100. Pieroni A. Medicinal plants and food medicines in the folk traditions of the upper Lucca Province, Italy. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000;70(3):235-73.
101. Polat R, Satil F. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balikesir - Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;139(2):626-41.
102. Tuzlac E, Aymaz PE. Turkish folk medicinal plants, Part IV: Gönen (Balikesir). *Fitoterapia*. 2001;72(4):323-43.
103. Vitalini S, Tomè F, Fico G. Traditional uses of medicinal plants in Valvestino (Italy). *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;121(1):106-16.
104. Ünsal Ç, Vural H, Sariyar G, Özbek B, Ötük G. Traditional medicine in Bilecik province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *Turkey Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;7(2):139-50.

105. Savikin K, Zdunic G, Menkovic N, Zivkovic J, Cujic N, Terescenko M, Bigovic D. Ethnobotanical study on traditional use of medicinal plants in South-Western Serbia, Zlatibor district. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;146(3):803-10.
106. Camejo-Rodrigues J, Ascensão L, Bonet MÀ, Vallès J. An ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants in the Natural Park of "Serra de São Mamede" (Portugal). *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;89(2-3):199-209.
107. Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001;75(2-3):95-115.
108. Suzuki N, Mashu S. Field work on traditional folk medicine for pain relief in Mongolian pastoral areas. *Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology*. 2010;38(5):575-9.
109. Ososki AL, Lohr P, Reiff M, Balick MJ, Kronenberg F, Fugh-Berman A, et al. Ethnobotanical literature survey of medicinal plants in the Dominican Republic used for women's health conditions. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002;79(3):285-98.
110. Purkayastha J, Nath SC, Islam M. Ethnobotany of medicinal plants from Dibru-Saikhowa Biosphere Reserve of Northeast India. *Fitoterapia*. 2005;76(1):121-7.
111. Vásquez J, Jiménez SL, Gómez IC, Rey JP, Henao AM, Marín DM, et al. Snakebites and ethnobotany in the Eastern region of Antioquia, Colombia-The traditional use of plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013.
112. Marc EB, Nelly A, Annick DD, Frederic D. Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008;120(3):315-34.

113. Badshah L, Hussain F. People preferences and use of local medicinal flora in district Tank, Pakistan. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(1):22-9.
114. Fleurentin J, Pelt JM. Additional information for a repertory of drugs and medicinal plants of yemen. *Journal of Ethnopharmacology*. 1983;8(2):237-43.
115. Haq F, Ahmad H, Alam M. Traditional uses of medicinal plants of Nandiar Khuwarr catchment (District Battagram), Pakistan. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(1):39-48.
116. Younos C, Fleurentin J, Notter D, Mazars G, Mortier F, Pelt J-M. Repertory of drugs and medicinal plants used in traditional medicine of Afghanistan. *Journal of Ethnopharmacology*. 1987;20(3):245-90.
117. Molares S, Ladio A. Chemosensory perception and medicinal plants for digestive ailments in a Mapuche community in NW Patagonia, Argentina. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;123(3):397-406.
118. Namsa ND, Tag H, Mandal M, Kalita P, Das AK. An ethnobotanical study of traditional anti-inflammatory plants used by the Lohit community of Arunachal Pradesh, India. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;125(2):234-45.
119. Sahebkar A, Emami SA. Medicinal plants for the treatment of uterus inflammation: implications from Iranian folk medicine. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2013;6(1):1.
120. Santos JFL, Amorozo MCM, Ming LC. Uso popular de plantas medicinais na comunidade rural da Vargem Grande, Município de Natividade da Serra, SP. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2008;10(3):67-81.
121. Mollik A, Akter, K, Faruque, R, Rahman, S, Islam, T, Ahmmed, B, Azam, NK, Ferdousi, D, Bhattacharyya, KN. Use of complementary and alternative medicine in patients

with HAV/HBV/HCV infections: Results from a crosssectional study in the sherpur district of bangladesh. *Journal of Immunotherapy*. 2012;35(1):99-100.

122. Denden S, Braham W, Gorcii Aloui S, Lakhdar R, Kahloun H, Mahdouani K, et al. Biological analysis and clinical phytotherapy of asthma in a population in Central Tunisia. *ISHS Acta Horticulturae*. 2010;391-6.

123. Oliveira FQ, Gobira B, Guimarães C, Batista J, Barreto M, Souza M. Espécies vegetais indicadas na odontologia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2007;466-76.

124. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 10, de 9 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Brasília: ANVISA; 2010.

125. Bieski I, Mari Gemma, C. Quintais medicinais. Mais saúde, menos hospitais. Cuiabá, Mato Grosso: Governo do Estado de Mato Grosso; 2005.

126. Garcia AA. Fitoterapia: vademecum de prescripción. Plantas medicinales. Barcelona, Espanha: Masson; 1998.

127. Gilbert B, Ferreira JL, Alves LF. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Curitiba, Paraná: ABIFITO; 2005.

128. Gupta MP. 270 Plantas medicinales iberoamericanas. Santa Fé de Bogotá, Colômbia: Cytod-Secab; 1995. 617 p.

129. Matos FJA. O formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha. 2 ed. Ceará: UFC Edições; 1997.

130. Alonso JR. Tratado de fitofármacos y nutraceuticos. Rosário, Argentina: Editora Corpus; 2004.

131. Buznego Rodriguez MT, Perez-Saad H. *Plantago major* L. (Llanten) y epilepsia I. Efecto de las decocciones de hojas y raíces sobre el foco penicilínico en ratas curarizadas. *Revista Cubana de Plantas Medicináis*. 1996;1(1):34-6.
132. Lagarto Parra A, Tillán Capó J, Vega Montalvo R, Cabrera González Y. Toxicidad aguda oral de extractos hidroalcohólicos de plantas medicinales. *Revista Cubana de Plantas Medicináis*. 1999;1(4):26-8.
133. Lagarto Parra A, Silva Yhebra R, Guerra Sardiñas I, Iglesias Buela L. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. *Phytomedicine*. 2001;8(5):395-400.
134. Rauber C. Avaliação toxicológica pré-clínica do fitoterápico contendo *Aristolochia cymbifera*, *Plantago major*, *Luehea grandiflora*, *Myrocarpus frondosus*, *Piptadenia colubrina* (Cassaú Composto®) em ratos wistar. Porto Alegre, Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
135. Mirzaei A, Mirzaei N, Mirzaei M, Ghahremanifar M. Cytotoxicity assessment by *Artemia urmiana* in some indigenous medicinal plants in Iran. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(13):S119.
136. González MG, Morales TC, Soto Rodríguez GA, Pazos L. Toxicidad sub-crónica y prueba de irritabilidad ocular del extracto acuoso de las hojas de *Plantago major* (Plantaginaceae). *Revista de Biología Tropical*. 2003;51(3-4):635-8.
137. Ramos Ruiz A, De la Torre RA, Alonso N, Villaescusa A, Betancourt J, Vizoso A. Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*. *Journal of Ethnopharmacology*. 1996;52(3):123-7.
138. Dutra Pimenta VMS, Nepomuceno JC. Genotoxicity testing of *Plantago major* extracts in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2005;45(1):56-61.

139. Altanlar N, Çitoğlu GS, Yılmaz BS. Antilisterial activity of some plants used in folk medicine. *Pharmaceutical Biology*. 2006;44(2):91-4.
140. Castillo-Juárez I, González V, Jaime-Aguilar H, Martínez G, Linares E, Bye R, et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;122(2):402-5.
141. Cogo LL, Monteiro CLB, Miguel MD, Miguel OG, Cunico MM, Ribeiro ML, et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2010;41(2):304-9.
142. Freitas AG, Costa V, Farias ET, Lima MCA, Sousa IA, Ximenes EA. Atividade antiestafilocócica do *Plantago major* L. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2002:64-5.
143. Guiamet PS, de la Paz Naranjo J, Arenas PM, Gómez de Saravia SG. Differential sensitivity of *Bacillus* sp. isolated from archive materials to plant extracts. *Pharmacology online*. 2008;3:649-58.
144. Holetz FB, Nakamura TU, Dias Filho BP, Cortez DAG, Mello JCP, Nakamura CV. Effect of plant extracts used in folk medicine on cell growth and differentiation of *Herpetomonas samuelpessoai* (Kinetoplastida, Trypanosomatidae) cultivated in defined medium. *Acta scientiarum*. 2002;24(3):657-62.
145. Huamaní Achata ME, Ruiz Quiroz JR. Determinación de la actividad antifúngica contra *Candida albicans* y *Aspergillus niger* de 10 plantas medicinales peruanas de 3 departamentos del Perú. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM. Lima, Perú; 2005.
146. Insunza V, Aballay E, Macaya J. *In vitro* nematicidal activity of aqueous plant extracts on chilean populations of *Xiphinema americanum* sensu lato. *Nematropica*. 2001;31(1):47-54.

147. McCutcheon AR, Ellis SM, Hancock REW, Towers GHN. Antifungal screening of medicinal plants of British Columbian native peoples. *Journal of Ethnopharmacology*. 1994;44(3):157-69.
148. Nikonorova AK, Egorov CA, Galkina TG, Grishin EV, Babakov AV. Antifungal activity of phenolic glicoside verbascoside from plantago major seeds. *Mikologiya I Fitopatologiya*. 2009;43(1):52-7.
149. Metiner K, Özkan O, Seyyal AK. Antibacterial effects of ethanol and acetone extract of plantago major L. on gram positive and gram negative bacteria. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2012;18(3):503-5.
150. Pehlivan Karakaş F, Yildirim A, Türker A. Biological screening of various medicinal plant extracts for antibacterial and antitumor activities. *Turkish Journal of Biology*. 2012;36(6):641-52.
151. Ponce-Macotela M, Navarro-Alegria I, Martinez-Gordillo MN, Alvarez-Chacon R. Efecto anti-giardiasico *in vitro* de 14 extractos de plantas. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 1994;46(5):343-7.
152. Saltan Çitoğlu G, Altanlar N. Antimicrobial activity of some plants used in folk medicine. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2003;32(3):159-63.
153. Uzun E, Sariyar G, Adsersen A, Karakoc B, Otük G, Oktayoglu E, et al. Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;95(2-3):287-96.
154. Vargas Neto P. Ação antifúngica de plantas medicinais e da própolis frente a leveduras do gênero *Candida* isoladas da cavidade bucal. Ponta Grossa, Paraná: Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2004.

155. Vera-Ku M, Méndez-González M, Moo-Puc R, Rosado-Vallado M, Simá-Polanco P, Cedillo-Rivera R, et al. Medicinal potions used against infectious bowel diseases in Mayan traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;132(1):303-8.
156. Beara IN, Lesjak MM, Jovin ED, Balog KJ, Anackov GT, Orcić DZ, et al. Plantain (*Plantago L.*) species as novel sources of flavonoid antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(19):9268-73.
157. Haripyaree A, Guneshwor K, Damayanti M. Evaluation of antioxidant properties of some medicinal plants by sulfur free radical reactivity with curcumin as reference. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry*. 2010;9(2):337-44.
158. Abdullin IF, Turova EN, Gaisina GK, Budnikov GK. Use of electrogenerated bromine for estimating the total antioxidant capacity of plant raw materials and plant-based medicinal preparations. *Journal of Analytical Chemistry*. 2002;57(6):557-60.
159. Stanisavljević IT, Stojičević SS, Veličković DT, Lazić ML, Veljković VB. Screening the antioxidant and antimicrobial properties of the extracts from plantain (*Plantago Major L.*) leaves. *Separation Science and Technology*. 2008;43(14):3652-62.
160. Choi EM, Hwang JK. Screening of Indonesian medicinal plants for inhibitor activity on nitric oxide production of RAW264.7 cells and antioxidant activity. *Fitoterapia*. 2005;76(2):194-203.
161. Çoban T, Çitoğlu GS, Sever B, Işcan M. Antioxidant activities of plants used in traditional medicine in Turkey. *Pharmaceutical Biology*. 2003;41(8):608-13.
162. Najmi AK, Pillai KK, Pal SN, Aqil M. Free radical scavenging and hepatoprotective activity of jigrine against galactosamine induced hepatopathy in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;97(3):521-5.

163. Ramos A, Visozo A, Piloto J, García A, Rodríguez CA, Rivero R. Screening of antimutagenicity via antioxidant activity in Cuban medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;87(2-3):241-6.
164. Beara IN, Orcić DZ, Lešnjak MM, Mimica-Dukić NM, Peković BA, Popović MR. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry study of anti-inflammatory activity of plantain (*Plantago* L.) species. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;52(5):701-6.
165. Huss U. Studies on the effects of plant and food constituents on cyclooxygenase-2: Aspects in inflammation and cancer. *Acta Universitatis Upsaliensis*. Uppsala; 2003. 56 p.
166. Ringbom T, Huss U, Stenholm A, Flock S, Skattebøl L, Perera P, et al. COX-2 inhibitory effects of naturally occurring and modified fatty acids. *Journal of Natural Products*. 2001;64(6):745-9.
167. Chiang LC, Chiang W, Chang MY, Lin CC. *In vitro* cytotoxic, antiviral and immunomodulatory effects of *Plantago major* and *Plantago asiatica*. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2003;31(2):225-34.
168. Gálvez M, Martín-Cordero C, López-Lázaro M, Cortés F, Ayuso MJ. Cytotoxic effect of *Plantago* spp. on cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;88(2-3):125-30.
169. Lin LT, Liu LT, Chiang LC, Lin CC. *In vitro* anti-hepatoma activity of fifteen natural medicines from Canada. *Phytotherapy Research*. 2002;16(5):440-4.
170. Ruffa MJ, Ferraro G, Wagner ML, Calcagno ML, Campos RH, Cavallaro L. Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002;79(3):335-9.

171. Choi ES, Cho SD, Shin JA, Kwon KH, Cho NP, Shim JH. *Althaea rosea* Cavanil and *Plantago major* L. suppress neoplastic cell transformation through the inhibition of epidermal growth factor receptor kinase. *Molecular Medicine Reports*. 2012;6(4):843-7.
172. Zanon SM, Ceriatti FS, Rovera M, Sabini LJ, Ramos BA. Search for antiviral activity of certain medicinal plants from Córdoba, Argentina. *Revista Latinoamericana de Microbiologia*. 1999;41(2):59-62.
173. Chiang LC, Chiang W, Chang MY, Ng LT, Lin CC. Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds *in vitro*. *Antiviral Research*. 2002;55(1):53-62.
174. Lin CC, Cheng HY, Fang BJ. Anti-herpes virus type 2 activity of herbal medicines from Taiwan. *Pharmaceutical Biology*. 2003;41(4):259-62.
175. Krasnov MS, Margasiuk DV, Iamskov IA, Iamskova VP. The effect of extremely low doses of the novel regulatory plant proteins. *Radiation Biology Radioecology*. 2003;43(3):269-72.
176. Michaelsen TE, Gilje A, Samuelsen AB, Høgåsen K, Paulsen BS. Interaction between human complement and a pectin type polysaccharide fraction, PMII, from the leaves of *Plantago major* L. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2000;52(5):483-90.
177. Dorhoi A, Dobrean V, Zăhan M, Virag P. Modulatory effects of several herbal extracts on avian peripheral blood cell immune responses. *Phytotherapy Research*. 2006;20(5):352-8.
178. Gomez-Flores R, Calderon CL, Scheibel LW, Tamez-Guerra P, Rodriguez-Padilla C, Tamez-Guerra R, et al. Immunoenhancing properties of *Plantago major* leaf extract. *Phytotherapy Research*. 2000;14(8):617-22.
179. Aziz SA, See TL, Khuay LY, Osman K, Abu Bakar MA. *In vitro* effects of plantago major extract on urolithiasis. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2005;12(2):22-6.

180. Holetz FB, Pessini GL, Sanches NR, Cortez DA, Nakamura CV, Filho BP. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2002;97(7):1027-31.
181. Clarkson C, Maharaj VJ, Crouch NR, Grace OM, Pillay P, Matsabisa MG, et al. *In vitro* antiplasmodial activity of medicinal plants native to or naturalised in South Africa. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;92(2-3):177-91.
182. Mardanyan S, Sharoyan S, Antonyan A, Zakaryan N. Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase inhibition by Armenian plants and antidiabetic drugs. *International Journal of Diabetes and Metabolism*. 2011;19(2):69-74.
183. Ikawati Z, Wahyuono S, Maeyama K. Screening of several Indonesian medicinal plants for their inhibitory effect on histamine release from RBL-2H3 cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001;75(2-3):249-56.
184. Nguyen MTT, Awale S, Tezuka Y, Tran QL, Watanabe H, Kadota S. Xanthine oxidase inhibitory activity of Vietnamese medicinal plants. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2004;27(9):1414-21.
185. Nhiem NX, Tai BH, Kiem PV, Minh CV, Cuong NX, Tung NH, et al. Inhibitory activity of plantago major L. on angiotensin I-converting enzyme. *Archives of Pharmacal Research*. 2011;34(3):419-23.
186. Shipochliev T, Dimitrov A, Aleksandrova E. Anti-inflammatory action of a group of plant extracts. *Veterinarno-meditsinski Nauki*. 1981;18(6):87-94.
187. Cámbar PJ, Alger J, Alvarado C, Zelaya L, Santos A, Cousin L, et al. Efectos farmacológicos de los extractos acuosos de hojas de llantén (Plántago major). *Revista Médica Hondureña*. 1985;53(2):96-103.

188. Nunez Guillen ME, Da Silva Emim JA, Souccar C, Lapa AJ. Analgesic and anti-inflammatory activities of the aqueous extract of *Plantago major* L. International Journal of Pharmacognosy. 1997;35(2):99-104.
189. Türel I, Ozbek H, Erten R, Oner AC, Cengiz N, Yilmaz O. Hepatoprotective and anti-inflammatory activities of *Plantago major* L. Indian Journal of Pharmacology. 2009;41(3):120-4.
190. Borovskaia TG, Udintsev SN, Zueva EP, Fomina TI, Neishtadt EL. Dilution of the toxic action of 5-fluorouracil on the mucosa of the small intestine in mice using the sap of plantain. Voprosy onkologii. 1987;33(7):60-4.
191. Gol'dberg E, Amosova, EM, Zueva, EP, Razina, TG, Krylova, SG, Reikhart, DV. Effects of extracts from medicinal plants on the development of metastatic process. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2004;138(3):288-94.
192. Han P, Frey, RJ, Nishino, Y, Kang, JH, Yeo, AH, Vasantachart, JM, Kim, HY, Hausted, RP, Wong, BYY. *Plantago major* inhibits azoxymethane-induced aberrant crypt foci in C57BL/6 mice and modulates apoptosis in mice and human colon cancer cells. Cancer Prevention Research. 2010;3(12).
193. Luz AC, Pretti IR, Dutra JCV, Batitucci MCP. Avaliação do potencial citotóxico e genotóxico de *Plantago major* L. em sistemas teste *in vivo*. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais. 2012;14(4):635-42.
194. Ozaslan M, Didem Karagöz I, Kalender ME, Kilic IH, Sari I, Karagöz A. *In vivo* antitumoral effect of *Plantago major* L. extract on Balb/C mouse with Ehrlich ascites tumor. The American Journal of Chinese Medicine. 2007;35(5):841-51.
195. Ozaslan M, Karagoz ID, Kilig IH, Cengiz B, Kalender ME, Güldiir ME, et al. Effect of *Plantago major* sap on Ehrlich ascites tumours in mice. African Journal of Biotechnology. 2009;8(6):955-9.

196. Lithander A. Intracellular fluid of waybread (*Plantago major*) as a prophylactic for mammary cancer in mice. *Tumour Biology*. 1992;13(3):138-41.
197. Krasnov MS, Yamskova VP, Margasyuk DV, Kulikova OG, Il'ina AP, Rybakova EY, et al. Study of a new group of bioregulators isolated from the greater plantain (*Plantago major* L.). *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2011;47(2):128-35.
198. Thomé RG, Dos Santos HB, Dos Santos FV, da Silva Oliveira RJ, de Camargos LF, Pereira MN, et al. Evaluation of healing wound and genotoxicity potentials from extracts hydroalcoholic of *Plantago major* and *Siparuna guianensis*. *Experimental Biology and Medicine*. 2012;237(12):1379-86.
199. Mironov VA, Vasil'ev GS, Matrosov VS, Filipova TM, Zamureenko VA, Mishchenko VV, et al. Physiologically active alcohols from great plantain (*Plantago major*). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1984;17(11):794-8.
200. Nikulin AA, Iakusheva EN, Zakharova NM. A comparative pharmacological evaluation of sea buckthorn, rose and plantain oils in experimental eye burns. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 1992;55(4):64-6.
201. Amini M, Kherad M, Mehrabani D, Azarpira N, Panjehshahin MR, Tanideh N. Effect of *Plantago major* on burn wound healing in rat. *Journal of Applied Animal Research*. 2010;37(1):53-6.
202. Yesilada E, Sezik E, Fujita T, Tanaka S, Tabata M. Screening of some Turkish medicinal plants for their antiulcerogenic activities. *Phytotherapy Research*. 1993;7(3):263-5.
203. Stojanovic G. Experimental study of the effect of the phytomixture made of leaves of *Plantago major* L. and *Achillea millenfolium* L. on the secretion activity of the stomach in dogs. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2005(4):73-6, 113.

204. Atta AH, Nasr SM, Mouneir SM. Potential protective effect of some plant extracts against carbon tetrachloride - Induced hepatotoxicity. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2006;3(3):1-9.
205. Levent A, Oto G, Ekin S, Berber I. Method validation and simultaneous determination of retinol, retinyl palmitate, β -carotene, α -tocopherol and vitamin c in rat serum treated with 7,12 dimethylbenz[a]anthracene and *Plantago major* L. by high- performance liquid chromatography using diode-array detection. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2013;16(2):142-9.
206. Oto G, Ekin S, Ozdemir H, Demir H, Yasar S, Levent A, et al. *Plantago major* protective effects on antioxidant status after administration of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in rats. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2011;12(2):531-5.
207. Hetland G, Samuelsen AB, Loslash Vik M, Paulsen BS, Aaberge IS, Groeng EC, et al. Protective effect of *Plantago major* L. pectin polysaccharide against systemic *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2000;52(4):348-55.
208. Oto G, Ekin S, Ozdemir H, Levent A, Berber I. The effect of *Plantago major* Linnaeus on serum total sialic acid, lipid-bound sialic acid, some trace elements and minerals after administration of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2012;28(4):334-42.
209. Rodriguez J, Loyola JI, Maulen G, Schmeda-Hirschmann G. Hypoglycaemic activity of *Geranium core-core*, *Oxalis rosea* and *Plantago major* extract in rats. *Phytotherapy Research*. 1994;8(6):372-4.
210. Shipochliev T. Uterotonic action of extracts from a group of medicinal plants. *Veterinarno-meditsinski Nauki*. 1981;18(4):94-8.
211. Abud M, Garro, MF, Ponce, C, Cejudo, C, Nanfaro, F, Garcia, M, Saad, JR, Maria, A. Effect of *Plantago major* on diuresis in rats. *Biocell*. 2011;35(3).

212. Angarskaya MA, Sokolova VE. The effect of plantain (*Plantago major*) on the course of experimental atherosclerosis in rabbits. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1963;53(4):410-2.
213. Khalifeh MS, Hananeh W, Al-Rukibat R, Okour O, Boumezrag A. Clinical and histopathological evaluation of MDP/collagen induced arthritis rat model (MCIA) after treatment with *Urtica dioica*, *plantago major* and *Hypericum perforatum* L herbal mixture. Experimental Animals. 2008;57(2):101-10.
214. Mao-ye W, Li-guo A. Effects of *Plantago major* L. seeds extract on endurance exercise capacity in mice. Journal of Medicinal Plants Research. 2011;5(9):1659-63.
215. Doan DD, Nguyen NH, Doan HK, Nguyen TL, Phan TS, Dau N, et al. Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (*Zea mays*, *Imperata cylindrica*, *Plantago major* and *Orthosiphon stamineus*). Journal of ethnopharmacology. 1992;36(3):225-31.
216. Bousquet J, Cour P, Guerin B, Michel FB. Allergy in the Mediterranean area. I. Pollen counts and pollinosis of Montpellier. Clinical Allergy. 1984;14(3):249-58.
217. Park SH, Lim DH, Son BK, Kim JH, Song YE, Oh IB, et al. Sensitization rates of airborne pollen and mold in children. Korean Journal of Pediatrics. 2012;55(9):322-9.
218. Bosch-Cano F, Bernard N, Sudre B, Gillet F, Thibaudon M, Richard H, et al. Human exposure to allergenic pollens: a comparison between urban and rural areas. Environmental Research. 2011;111(5):619-25.
219. Matev M, Angelova I, Koichev A, Leseva M, Stefanov G. Clinical trial of a *Plantago major* preparation in the treatment of chronic bronchitis. Vutr Boles. 1982;21(2):133-7.
220. Zaiteva SI, Matveeva SL, Gerasimova TG, Pashkov YN, Butov DA, Pylypchuk VS, et al. Efficacy and safety of phytoconcentrate Dzherelo (Immunoxel) in treatment of patients

with multi-drug resistant TB (MDR-TB) in comparison to standard chemotherapy. *Research Journal of Medical Sciences*. 2009;3(2):36-41.

221. Ramirez C. Efectividad del Plántago mayor (Llantén) en la cicatrización de heridas tórpidas. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru; 1999.

222. Navarro D, Santos EAT, Rocha JCF, Bremm LL, Jukoski M, Ribeiro PG, et al. Efeitos do digluconato de clorexidina, *Plantago major* e placebo sobre placa dental e gengivite: uma comparação clínica da eficácia de colutorios. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 1998; 1(1):28.

223. Wüthrich B, Much T, Kopper E. The importance of plantain, artemisia and chenopodium pollen for the specific diagnosis of pollinosis: a comparison between RAST and *in vivo* tests. *Journal Zeitschrift für Hautkrankheiten*. 1977;52(3):87-94.

224. Cabon N, Ducombs G, Mortureux P, Perromat M, Taieb A. Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1996;35(1):27-32.

225. Feo Brito F, Galindo Bonilla, PA, Garcia Rodriguez, R, Gomez Torrijos, E, Fernandez Martinez, F, Fernandez-Pacheco, R, Delicado Gallego, A. Allergenic pollens in Ciudad Real: Aerobiology and clinical incidence. *Revista Espanola de Alergologia e Inmunologia Clinica*. 1998;13(2):79-85.

226. Ferreiro Arias M, Nunez Orjales, R, Rico Diaz, MA, Soto Mera, T, Lopez Rico, R. Allergenic pollens and pollinosis in the area of La Coruna. *Revista Espanola de Alergologia e Inmunologia Clinica*. 1998;13(2):98-101.

227. Peralta Prieto V. Study of sensitization to pollens airborne pollen analysis in the province of Jaen during 1995. *Revista Espanola de Alergologia e Inmunologia Clinica*. 1998;13(2):93-7.

228. Carosso A, Gallesio, MT. Allergy to ragweed: Clinical relevance in Turin. *Aerobiologia*. 2000;16(1):155-8.
229. Gioulekas D, Papakosta D, Damialis A, Spieksma F, Giouleka P, Patakas D. Allergenic pollen records (15 years) and sensitization in patients with respiratory allergy in Thessaloniki, Greece. *Allergy*. 2004;59(2):174-84.
230. Wojdas A, Rapiejko P, Zielnik-Jurkiewicz B, Kantor I. Nasal provocative test in patients allergic to pollen. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2005;12(2):173-6.
231. Berna Dursun A, Celik GE, Alan S, Münevver Pinar N, Mungan D, Misirligil Z. Regional pollen load: effect on sensitisation and clinical presentation of seasonal allergic rhinitis in patients living in Ankara, Turkey. *Allergologia et Immunopathologia*. 2008;36(6):371-8.
232. Nekam K, Paldy, A, Apatini, D, Magyar, D, DuBuske, LM. Sensitization patterns to allergens in Ragweed allergic patients from regions of Hungary having different levels of Ragweed allergen exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(2).
233. Pareja B. Plantas empleadas en la medicina tradicional. *Folia Dermatológica Peruana*. 2000;11(1):51-4.
234. Erdem T, Caferoğlu Sakat S, Ismail Engin R, Ozyiğit H, Atasoy M, Kaya Y. Acute irritant contact dermatitis caused by *Plantago major*. *Contact Dermatitis*. 2009;60(4):237-9.
235. Moreno Montoya A, Cañada Rodríguez A, Antúnez Coca J, Díaz Montes de Oca CI, M. Pineda A. Uso de la fitoterapia en 3 clínicas estomatológicas de Santiago de Cuba. *Medisan*. 2011;15(4):489-94.
236. Shiffman MA. Dangers of herbs when performing surgery. *International Journal of Cosmetic Surgery and Aesthetic Dermatology*. 2000;2(2):95-7.

237. Brasil. Rio de Janeiro. Resolução SES/RJ Número 1757, de 18 de fevereiro de 2002. Contraindica o uso de plantas medicinais no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e dá outras providências; 2002. 1757 p.
238. Markvicheva EA, Antonov EN, Popova AV, Bogorodsky SE, Likhareva VV, Feldman BM, et al. Biodegradable polymer microparticles with entrapped herbal extracts: Preparation with supercritical carbon dioxide and use for tissue repair. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2009;55(4):479-88.
239. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 1.180, de 19 de agosto de 1997. Farmacopeia Homeopática Brasileira, parte 1; 1997.
240. Brasil. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011. 125 p.