

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Informações Sistematizadas  
da Relação Nacional de

# PLANTAS MEDICINAIS

DE INTERESSE AO SUS



*PLANTAGO MAJOR L.,  
PLANTAGINACEAE – TANCHAGEM*

Brasília – DF  
2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Informações Sistematizadas  
da Relação Nacional de

# PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE AO SUS



*PLANTAGO MAJOR L.,  
PLANTAGINACEAE – TANCHAGEM*

Brasília – DF  
2021

2021 Ministério da Saúde.



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

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

Tiragem: 1ª edição – 2021 – versão eletrônica

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

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

*Elaboração:*  
Amélia Henriques  
Juliana Maria de Mello Andrade

*Fotografia da capa:*  
Ana Maria Soares Pereira

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

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

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

#### Ficha Catalográfica

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

Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS : *Plantago major* L., *Plantaginaceae* (Tanchagem) [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.  
91 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes\\_sistematizadas\\_relacao\\_plantago\\_major.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_plantago_major.pdf)  
ISBN 978-85-334-2887-4

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

CDU 633.88

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2020/0020

Título para indexação:  
Systematized Information on the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS: *Plantago major* L. (Tanchagem)

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Fotos de <i>P. major</i> .....	9
<b>Figura 2</b> – Cromatografia em Camada Delgada (A) do extrato das folhas de <i>P. major</i> , (B) ácido cafeico (Rf = 0,35), (C) ácido clorogênico (Rf= 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.....	19
<b>Figura 3</b> – Estruturas químicas dos ácidos fenólicos detectados em <i>P. major</i> na prospecção realizada por Braz e colaboradores .....	20
<b>Figura 4</b> – 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 .....	21
<b>Figura 5</b> – Estruturas químicas dos ácidos triterpênicos descritos em derivados das folhas e das sementes de <i>P. major</i> , assim como na planta inteira .....	22
<b>Figura 6</b> – Fórmula estrutural do polifenol denominado plantamajosídeo .....	23

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características da notificação de <i>P. major</i> L., conforme anexo da RDC n.º 10, de 9/3/2010 .....	31
<b>Tabela 2</b> – Depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie <i>P. major</i> no WIPO.....	58
<b>Tabela 3</b> – Registros de depósito de patente com fim medicamentoso para a espécie <i>P. major</i> no EPO.....	62
<b>Tabela 4</b> – Depósito de patente para a espécie <i>P. major</i> no JPIO.....	66

# LISTA DE ABREVIações

<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada
<b>CIM</b>	Concentração Inibitória Mínima
<b>CLAE</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
<b>CI50</b>	Concentração inibitória média
<b>COX-1</b>	Cicloxygenase 1
<b>COX-2</b>	Cicloxygenase 2
<b>DE50</b>	Dose eficaz mediana
<b>DL50</b>	Dose letal média
<b>FSC</b>	Fluido supercrítico
<b>GGT</b>	Gama-glutamil transferase
<b>HSV-1</b>	Vírus Herpes simplex tipo 1
<b>HSV-2</b>	Vírus Herpes simplex tipo 2
<b>IgG</b>	Imunoglobulina humana
<b>IP</b>	Índice de placa
<b>ISG</b>	Índice de sangramento gengival
<b>LOX-12</b>	Lisil-oxidase 12
<b>TBARS</b>	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
<b>UFC</b>	Unidades formadoras de colônia
<b>XTT</b>	Hidróxido de tetrazólio
<b>5-FU</b>	5-Fluorouracil

# SUMÁRIO

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

<b>3.3</b>	<b>PRODUTO FINAL</b>	<b>24</b>
3.3.1	Forma farmacêutica	24
3.3.2	Testes específicos por forma farmacêutica	25
3.3.3	Requisitos de pureza	26
3.3.4	Resíduos químicos	26
3.3.5	Prospecção fitoquímica	26
3.3.6	Testes de identificação	26
<b>4</b>	<b>INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA</b>	<b>28</b>
4.1	USOS POPULARES / TRADICIONAIS	29
4.2	PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS	30
4.3	ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS	31
4.3.1	Ensaio toxicológico	31
4.3.2	Ensaio farmacológico	35
4.4	ESTUDOS CLÍNICOS	48
4.4.1	Fase I	48
4.4.2	Fase II	49
4.4.3	Fase III	51
4.4.4	Fase IV	52
4.4.5	Estudos observacionais	52
4.5	RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO	53
4.5.1	Vias de administração	53
4.5.2	Dose diária	53
4.5.3	Posologia (dose e intervalo)	53
4.5.4	Período de utilização	53
4.5.5	Contraindicações	53
4.5.6	Grupos de risco	54
4.5.7	Precauções de uso	54
4.5.8	Efeitos adversos relatados	54
4.5.9	Interações medicamentosas	54
4.5.10	Informações sobre superdosagem	54
<b>5</b>	<b>INFORMAÇÕES GERAIS</b>	<b>56</b>
5.1	FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA	57
5.2	PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	57
5.3	EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	57
5.4	ROTULAGEM	57
5.5	MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	57
5.6	PATENTE SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL	58
5.7	CURIOSIDADES	67
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>68</b>







**1**

**IDENTIFICAÇÃO**

## ■ 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

*Plantago major* L. (*P. major*).<sup>1-3</sup>

## ■ 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.<sup>1</sup>

## ■ 1.3 FAMÍLIA

*Plantaginaceae*.<sup>1-3</sup>

## ■ 1.4 FOTO DA PLANTA

Figura 1 – Fotos de *P. 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).<sup>4</sup>

## ■ 1.5 NOMENCLATURA POPULAR

No Brasil, a espécie *P. major* é conhecida como tanchagem maior,<sup>5-7</sup> tranchagem,<sup>8</sup> transagem,<sup>9,10</sup> tansagem,<sup>11</sup> plantagem, língua de vaca,<sup>5</sup> trançagem,<sup>12</sup> ou ainda, como tançagem.<sup>13</sup> No Peru e em outros países castelhanos, a espécie é conhecida tradicionalmente como “llantén”.<sup>14-19</sup> 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”,<sup>20</sup> ou ainda, somente de “plantain”.<sup>20-24</sup> Na China tem como nome popular: “da che qian”.<sup>25</sup>

## ■ 1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

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

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

Informação não descrita nas referências consultadas.





**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.<sup>26</sup>

## ■ 2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Não foram encontrados dados em compêndios oficiais para a planta. *P. 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 20.000 por planta. Suas sementes são pequenas e ovais (0,4-0,8 x 0,8-1,5 mm) e possuem sabor levemente amargo.<sup>27</sup>

## ■ 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**

**CARACTERIZAÇÃO  
E 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%.<sup>28,29</sup>

#### 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%.<sup>28,30</sup>

### 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.<sup>29,31</sup>

No estudo realizado por De Lima Neto (1991),<sup>28</sup> 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)<sup>32</sup> 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)<sup>33</sup> avaliaram o teor dos macronutrientes na espécie *P. major* cultivada em estufa, sob cinco diferentes tratamentos, com e sem fungos, além de quatro 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)<sup>28</sup> determinou o teor de suco e o pH dele, 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)<sup>30</sup> 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%.<sup>34</sup> O teor de flavonoides obtido para o pó das folhas foi de 0,09% (p/p), expressos em relação à quercetina.<sup>29</sup>

Em estudo realizado por Makhmudov e colaboradores (2011),<sup>34</sup> foi feita cromatografia em papel, usando sistema n-butanol:ácido acético:água (40:12:28), que possibilitou a identificação de 11 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)<sup>35</sup> avaliaram a influência do cultivo solitário ou em vizinhança a outras plantas no crescimento e teor de iridoide glicosídeos em *P. 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 associada 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 acetonitrílicos 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),<sup>30</sup> foi realizada utilizando extrato etanólico (50%) das folhas de *P. 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.<sup>36</sup>

#### 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,<sup>37,38</sup> saponinas, alcaloides<sup>37</sup> e triterpenos.<sup>38</sup>

Já para extratos das folhas, compostos fenólicos em geral,<sup>30</sup> flavonoides,<sup>29-31,38-40</sup> taninos,<sup>30,38,39</sup> alcaloides,<sup>29,31,39</sup> esteróis insaturados, triterpenos, carboidratos, lactonas/ésteres, proteínas/aminoácidos,<sup>39</sup> antraquinonas reduzidas, cumarinas e esteroides livres foram verificados.<sup>40</sup>

Braz e colaboradores (2012)<sup>30</sup> 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<sup>30</sup>

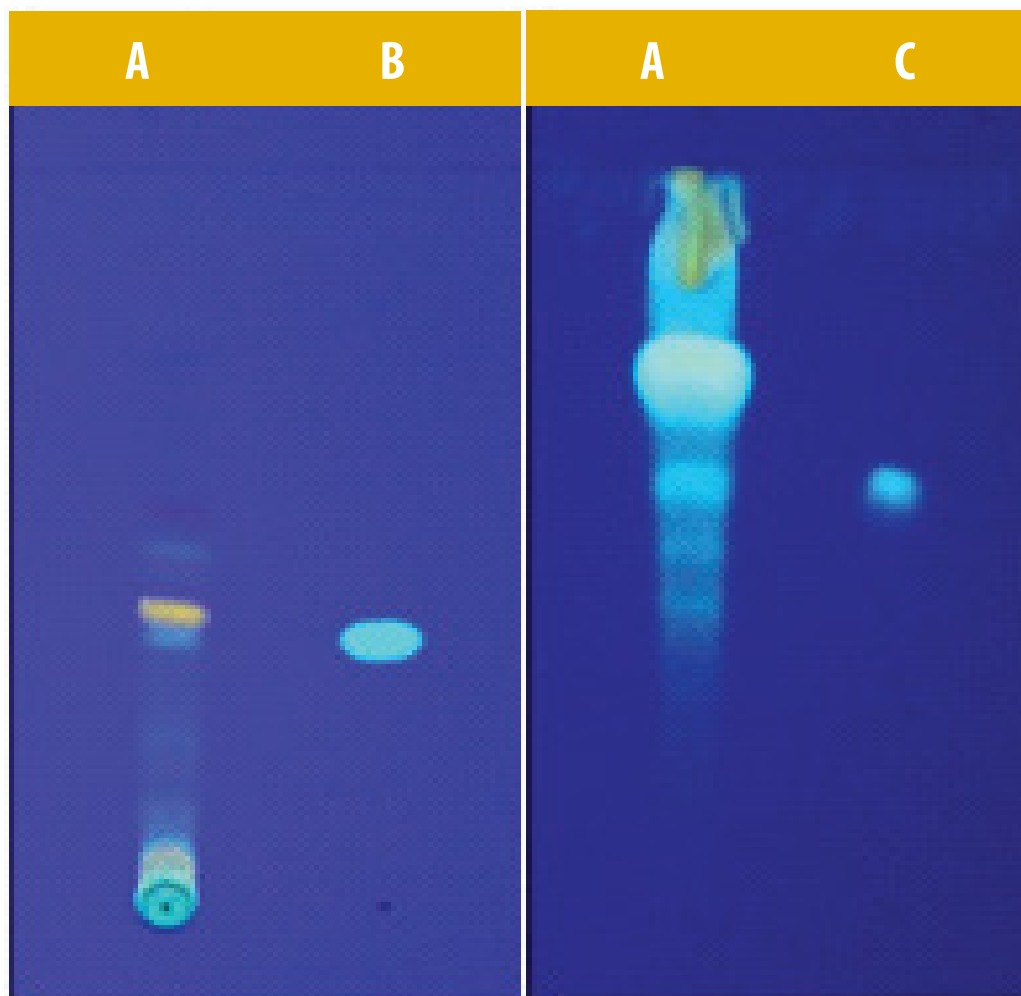
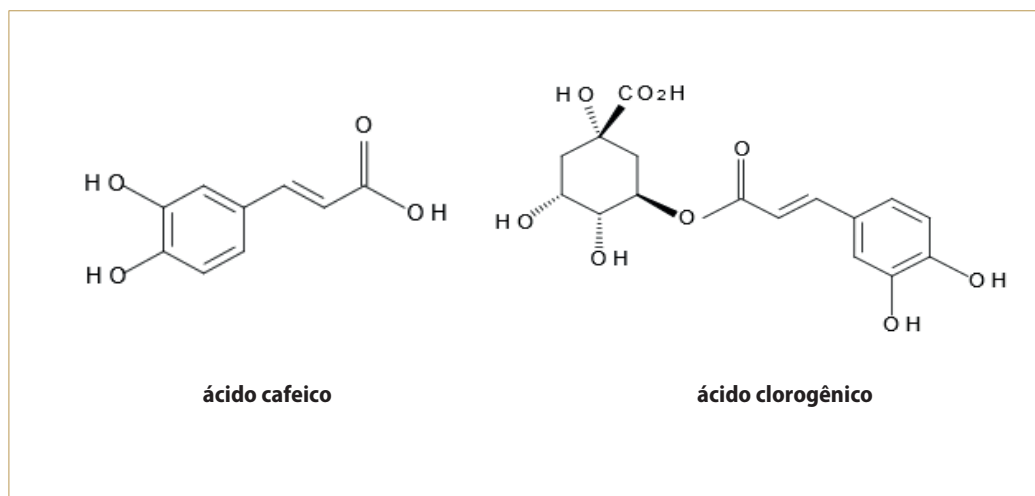


Figura 3 – Estruturas químicas dos ácidos fenólicos detectados em *P. major* na prospecção realizada por Braz e colaboradores (2012)<sup>30</sup>



### 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 (Figura 4), entre eles: aucubina,<sup>41</sup> assim como xiloglicanos,<sup>42</sup> polissacarídeos, em especial a pectina PMII,<sup>43-49</sup> ácidos triterpênicos (Figura 5):<sup>50</sup> oleanólico<sup>51,52</sup> e ursólico<sup>51-53</sup> e ácidos orgânicos em menor quantidade: ácido tartárico, ácido cítrico e ácido succínico,<sup>54</sup> bem como alguns compostos não aromáticos<sup>55</sup> foram relatados.

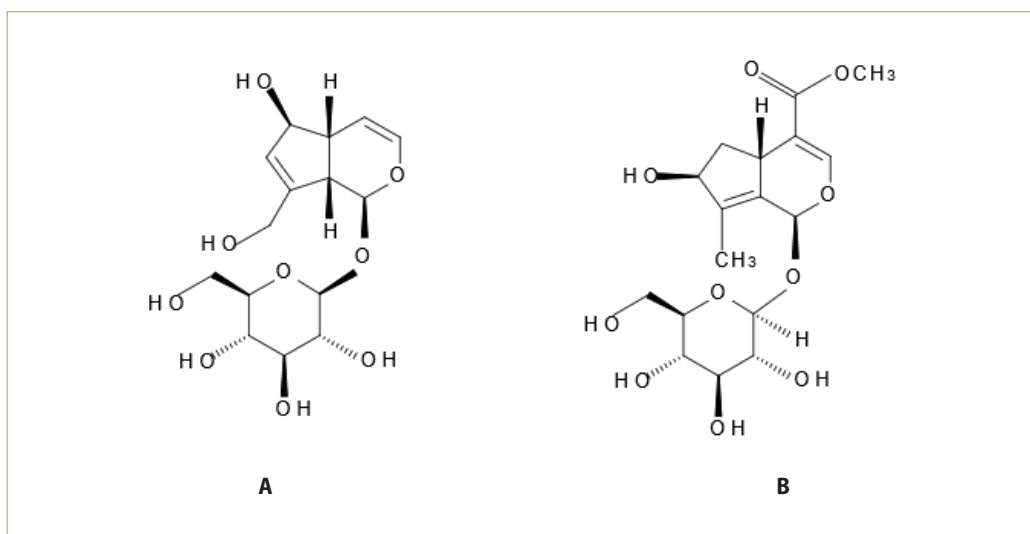
Os polifenóis foram extensamente descritos nos derivados das folhas de *P. major*,<sup>29,56-61</sup> como exemplo: plantamajosídeo (Figura 6),<sup>59-61</sup> verbascosídeo,<sup>59</sup> acteosídeo,<sup>62</sup> baicaleína,<sup>63</sup> escutelareína e seus derivados glicosilados,<sup>63,64</sup> luteolina,<sup>65</sup> apigenina,<sup>65,66</sup> esculetina,<sup>66</sup> canferol,<sup>66</sup> ácidos hidroxicinâmicos: ácido clorogênico e neoclorogênico,<sup>67</sup> bem como outros derivados glicosilados<sup>61,65</sup> foram encontrados.

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

Nas sementes, muitos dos compostos citados anteriormente também foram descritos como fenólicos,<sup>59,71</sup> entre eles: verbascosídeo,<sup>72</sup> polissacarídeos<sup>73,74</sup> e ácidos graxos, com destaque para: palmítico, esteárico, oleico, linoleico e linolênico,<sup>75</sup> ácidos triterpênicos (Figura 5), como: ácido oleanólico e ursólico.<sup>52</sup>

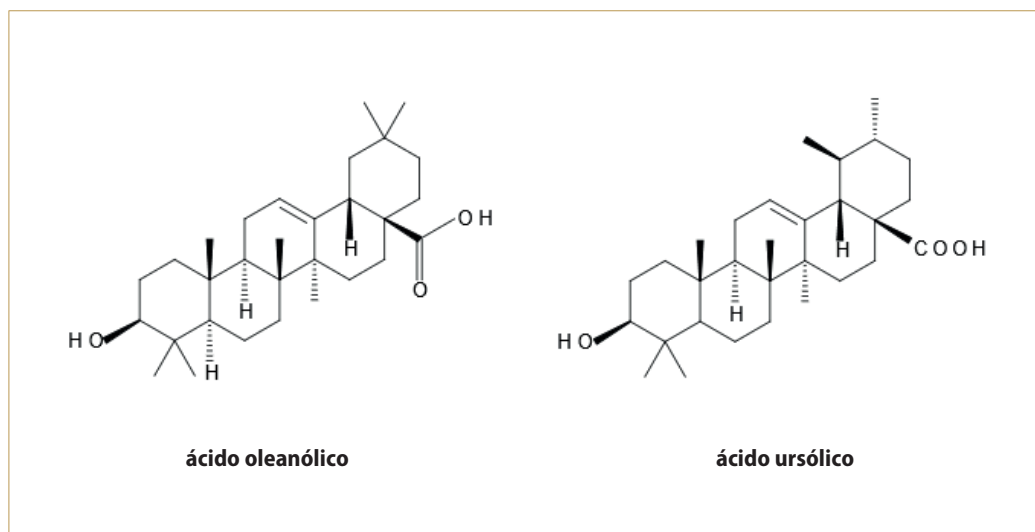
Nas raízes observou-se presença de sitosterol e ergosterol.<sup>76</sup> Para as partes aéreas são descritos ácidos fenólicos e flavonoides, com destaque para a luteolina<sup>77</sup> e iridoídes glicosídeos, como aucubina e majorosídeo.<sup>78,79</sup>

**Figura 4 – Estruturas químicas dos iridoídes glicosídeos descritos nos derivados de *P. major*. (A) aucubina: em folhas<sup>41</sup> e raízes,<sup>78,79</sup> (B) majorosídeo: em raízes da planta<sup>78,79</sup>**



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

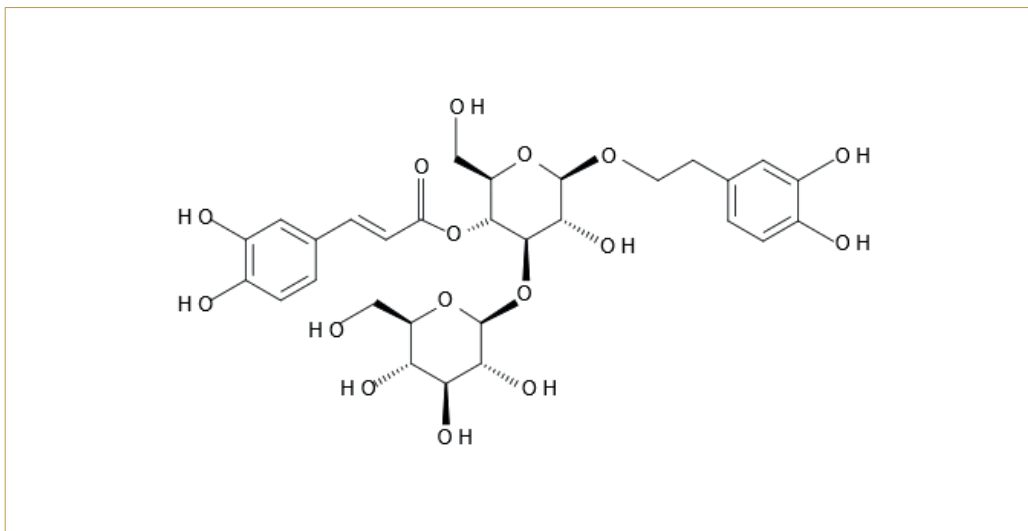
Figura 5 – Estruturas químicas dos ácidos triterpênicos descritos em derivados das folhas<sup>51-53</sup> e das sementes de *P. major*,<sup>52</sup> assim como na planta inteira<sup>84, 85</sup>



Stef e colaboradores (2010)<sup>86</sup> avaliaram o teor de fenóis totais em 33 espécies diferentes de plantas, entre elas: *P. 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.<sup>59</sup>

Figura 6 – Fórmula estrutural do polifenol denominado plantamajosídeo<sup>59-61</sup>



Em revisão realizada por Ahmad e colaboradores (2003),<sup>87</sup> 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)<sup>88</sup> e de Jaganath e colaboradores (2000).<sup>89</sup>

Já na revisão de Rønsted e colaboradores (2000),<sup>90</sup> foram encontrados nos artigos analisados aucubina e melitosídeo, além de asperulosídeo. De planta coletada no Egito foram isolados melampirosídeo, plantarenalosídeo 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)<sup>91</sup> 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 indicafina 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)<sup>92,93</sup> 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)<sup>29</sup> descreveu o preparo de gel dentifício para higiene bucal, por meio 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),<sup>31</sup> em estudo semelhante, relataram a obtenção de enxaguatório bucal contendo os mesmos extratos vegetais citados no trabalho de Cordeiro (2005).<sup>29</sup> 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)<sup>94</sup> 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 (1.600 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 (1.600 g, 1 minuto). As microcápsulas foram adicionadas de quitosana e galactana para formação da membrana, sendo caracterizadas como microcápsulas polieletrólíticas.

Micropartículas biodegradáveis, contendo extratos aquosos de *P. major* e *Calendula officinalis*, para utilização no tratamento de úlceras gástricas, foram propostas por Markvicheva e colaboradores (2009).<sup>95</sup> 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 por meio de duas técnicas: 1) por preparação de polímero poroso contendo a mistura encapsulada de extratos, que foi então, reduzido a micropartículas finas (aproximadamente 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)<sup>96</sup> 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* (porporções 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),<sup>94</sup> 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 cossedimentação 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)<sup>95</sup> 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 quais 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 aproximadamente, 66% foi a que apresentou os melhores resultados.<sup>96</sup>

### **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

*P. 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,<sup>6,13,97-105</sup> furúnculos,<sup>97,106</sup> abscessos,<sup>101,107</sup> cortes,<sup>102,105</sup> picadas de abelha,<sup>97</sup> picadas de insetos,<sup>98,103</sup> injúrias oculares,<sup>6,15,101</sup> disфония,<sup>98</sup> resfriados, dor de dente,<sup>98,100,108</sup> tabagismo,<sup>11</sup> gengivite, dor de ouvido,<sup>23</sup> para problemas de voz e rouquidão, problemas na garganta,<sup>7,11-13</sup> acne<sup>104</sup> e hemorroidas.<sup>107</sup>

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

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

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

Na etnofarmacologia, as partes aéreas de *P. major* são utilizadas em casos de tosse, bronquite,<sup>18,105</sup> febre, desconforto gastrointestinal,<sup>18</sup> embolia<sup>102</sup> e no combate ou neutralização dos efeitos causados por animais peçonhentos ou venenosos, tais como escorpiões, aranhas ou lagartos venenosos.<sup>111</sup> Os caules têm aplicação como emolientes, antitussígenos e estimulante.<sup>116</sup> As raízes são utilizadas para tratamento de diabetes, infecção urinária,<sup>87</sup> úlceras gástricas, feridas,<sup>99</sup> cânceres<sup>17</sup> e em casos de menorragia.<sup>107</sup>

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

Oliveira e colaboradores (2007)<sup>123</sup> 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 entre as mais citadas, *P. major*. As partes da planta utilizadas para esse fim foram as folhas, as sementes e as raízes, na forma de infusão e tintura.

## ■ 4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A planta faz parte da lista de drogas vegetais notificadas, inserida na RDC n.º 10,<sup>i</sup> de 10 de março de 2010: “Notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa),”<sup>124</sup> conforme demonstrado na Tabela 1.

<sup>i</sup> A RDC n.º 10 de 2010 foi revogada pela RDC n.º 26 de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e sobre o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

**Tabela 1 – Características da notificação de *P. major* L., conforme anexo da RDC n.º 10,<sup>ii</sup> de 9/3/2010<sup>124</sup>**

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

## ■ 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 ( $p < 0,05$ ). 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.<sup>131</sup>

<sup>ii</sup> A RDC n.º 10 de 2010 foi revogada pela RDC n.º 26 de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e sobre o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

<sup>iii</sup> Idem.



Lagarto Parra e colaboradores (1999)<sup>132</sup> avaliaram o potencial tóxico do extrato fluido das folhas da planta, administrado em ratos Swiss, por via oral (intragástrica). As doses de 5.950, 8.300 e 11.900 mg/kg foram avaliadas para a determinação da dose letal média (DL<sub>50</sub>). No final deste período, os animais foram sacrificados e foram realizadas autópsias e exame macroscópico dos órgãos e tecidos. A DL<sub>50</sub> 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 2.000 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<sub>50</sub> foi estimada. As concentrações de 10, 100 e 1.000 µg/mL da tintura causaram mortalidades de 5,7; 9,3 e 10, respectivamente, sendo o valor de 10 correspondente a 100% mortalidade (p<0,05). O valor encontrado de DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub>, 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).<sup>133</sup>

O fitoterápico desenvolvido por Rauber (2006),<sup>134</sup> contendo *Aristolochia cymbifera*, *P. major*, *Luehea grandiflora*, *Myrocarpus frondosus* e *Piptadenia colubrina* (Cassaú Composto®), foi administrado por via oral, em ratos Wistar, na dose de 26 mL/kg, duas vezes, com intervalo de 15 minutos entre as administrações. A toxicidade foi avaliada em dois grupos de animais (n = 6/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 (p<0,05), sem mortes, não causando interferência no peso corporal dos animais, no consumo de água e de ração, nas produções de urina e fezes, bem como alterações macroscópicas nos órgãos dos animais.

Mirzaei e colaboradores (2011)<sup>135</sup> avaliaram a citotoxicidade e a letalidade dos extratos hexano, acetato de etila e metanol da planta a 10, 100, 500 e 1.000 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 1.000 µg/ mL. O menor valor de DL<sub>50</sub> (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),<sup>136</sup> na dose de 2.000 mg/kg, administrado diariamente, via oral, por período de 40 dias. Os animais utilizados foram ratos albinos da linhagem NGP, divididos em dois grupos, contendo dez 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 por meio da redução dos reflexos e das reações e ausência de alterações no peso corporal.

A solução oral, desenvolvida por Rauber (2006),<sup>134</sup> 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 quatro grupos experimentais, sendo utilizados dez 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 (p<0,05). 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)<sup>137</sup> 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 ( $p < 0,05$  e  $p < 0,01$ ). Também não foi observada toxicidade do extrato no teste (valor de índice de toxicidade igual a -2).

Dutra Pimenta e colaboradores (2005)<sup>138</sup> 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)<sup>93</sup> avaliaram creme hidrofilico, 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 seis 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)<sup>136</sup> para avaliação do extrato das folhas de *P. major*. Foi feita instilação de 200  $\mu$ L da preparação, a 100 mg/mL, no olho direito dos animais, sendo o olho esquerdo de cada animal considerado controle experimental, instilando-se 200  $\mu$ L de água destilada. A aplicação ocorreu diariamente, durante cinco dias. Não foi observada irritação ocular em nenhum dos cinco 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 Ensaios farmacológicos

### 4.3.2.1 Ensaios *in vitro*

Entre as referências consultadas, a maioria dos estudos *in vitro* refere-se à avaliação de extratos hidroalcoólicos e aquosos de *P. major*. Frações e compostos isolados de *P. major*, como: verbascosídeo, pectinas, iridoídeos 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,<sup>26,28,29,31,40,92,139-155</sup> antioxidante,<sup>56,57,77,80-82,86,135,156-163</sup> anti-inflamatória<sup>53,84,160,164-166</sup> e citotóxica.<sup>26,150,167-171</sup>

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

#### 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 os extratos foram pouco ativos frente à *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* e inativos frente à *P. aeruginosa*.<sup>104</sup>

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.<sup>153</sup> 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*.<sup>152</sup> Ainda, o extrato etanólico

demonstrou leve atividade frente à *Pseudomonas vulgaris*, com halo de inibição igual a 7,33 mm ( $p < 0,05$ );<sup>150</sup> e moderada inibição do crescimento de *E. coli* (42,5 mg/mL) e de *B. cereus* (42,5 mg/mL).<sup>149</sup>

Vargas Neto (2004)<sup>154</sup> avaliou 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. kerfyr*. O crescimento de *C. albicans* e *C. tropicalis* foi completamente inibido pelo extrato de tanchagem ( $p < 0,05$ ). O extrato foi fracamente ativo frente à *C. guilliermondii*, não sendo ativo frente às cepas de *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. kerfyr*.

Os extratos hidroalcoólicos das folhas da planta apresentaram efeito moderado frente à *Candida krusei* (125 µg/mL), fraca inibição do crescimento de *S. aureus* e *C. tropicalis* (1.000 µg/mL), não sendo ativos contra *C. parapsilosis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*,<sup>144</sup> *C. albicans*<sup>144,145</sup> e *Aspergillus niger* (>1.000 µg/mL).<sup>145</sup>

Velasco-Lezama e colaboradores (2006)<sup>26</sup> 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 ( $p < 0,05$ ). 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 a: 6,0; 4,5 e 4,4 cm ( $p < 0,05$ ), respectivamente.<sup>28</sup> Freitas e colaboradores (2002)<sup>142</sup> avaliaram o extrato hidroalcoólico das folhas de *P. major* frente a 12 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)<sup>40</sup> avaliou o extrato metanólico de *P. major* frente a um painel de nove bactérias (seis Gram-negativas e três Gram-positivas) e cinco 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. flexineri* (CIM = 1000 µg/mL) ( $p < 0,05$ ).

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).<sup>149</sup>

Os extratos aquoso e metanólico,<sup>140</sup> bem como o extrato etanólico das partes aéreas de *P. major*,<sup>141</sup> 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 1.000 µg/mL para o extrato aquoso.<sup>140</sup> Para o extrato etanólico não foi possível calcular a CIM.<sup>141</sup> 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 ( $p < 0,05$ ).<sup>150</sup>

A atividade antifúngica do extrato metanólico de *P. major* foi avaliada frente a nove cepas de fungos: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *C. albicans*, *Fusarium tricinctum*, *Microsporum cookei*, *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*.<sup>147</sup>

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).<sup>139</sup> As CIMs 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)<sup>148</sup> 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)<sup>92</sup> 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 à *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 (entre eles o de *P. major*), bem como o enxaguatório bucal<sup>29, 31</sup> e, ainda, o gel dentifrício, contendo esses extratos vegetais, foram avaliados quanto às suas atividades antibacterianas.<sup>29</sup> 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 CIMs variaram de 9,44 mg/mL a 37,75 mg/mL para a mistura de extratos vegetais e de 625 µL/mL a 2.500 µL/mL para o enxaguatório contendo ou não os extratos vegetais ( $p < 0,01$ ). 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)<sup>164</sup> 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 ( $p < 0,05$ ). 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.<sup>84</sup>

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  $\mu\text{M}$ , respectivamente.<sup>53,166</sup> Os ácidos graxos: ácido linolênico e linoleico, isolados da planta, também foram avaliados frente a essas enzimas. O composto mais ativo foi o ácido linolênico, demonstrando valores de  $\text{CI}_{50}$  iguais a 93  $\mu\text{M}$  para inibição da COX-1<sup>166</sup> e 12  $\mu\text{M}$  para inibição da COX-2.<sup>165,166</sup> Esta inibição foi seletiva para a COX-2, demonstrando o potencial do composto. O ácido linoleico apresentou valores de  $\text{CI}_{50}$  iguais a 170  $\mu\text{M}$  frente à enzima COX-1<sup>166</sup> e 94  $\mu\text{M}$  frente à COX-2.<sup>165,166</sup>

Nos estudos de Ringbom e colaboradores (2001),<sup>166</sup> 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) apresentou 78% de inibição frente à COX-2 e 62% frente à COX-1. A fração B (100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 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)<sup>172</sup> 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)<sup>174</sup> 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  $\text{CI}_{50}$  do extrato de *P. major*, frente ao vírus, foi de 852  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

Outro estudo relacionado a este tema foi realizado por Chiang e colaboradores (2002),<sup>173</sup> 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 ( $\text{DE}_{50}$ ) maior que 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . A atividade antiviral do extrato aquoso também foi avaliada por Chiang e colaboradores,<sup>167</sup> utilizando os mesmos vírus citados no trabalho anterior.<sup>173</sup> O extrato de *P. major* apresentou, frente ao vírus HSV-2, valor de  $\text{DE}_{50}$  igual a 843  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $p < 0,01$ ).

#### 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 ( $\text{CI}_{50}$ ) variou de 218 a 308  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $p < 0,01$ ).<sup>167</sup>



Gálvez e colaboradores<sup>168</sup> 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,<sup>171</sup> 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,<sup>169</sup> 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 µg/mL. Nas células Hep G2/C3A, a porcentagem de inibição foi de 36,3%, na dose de 2.000 µg/mL. Frente às células PLC/PRF/5 e Hep 3B, as atividades foram de 22,8% e 6,2%, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Frente às células SK-HEP-1, a amostra não foi ativa. Ruffa e colaboradores (2002)<sup>170</sup> 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 1.000 µg/mL ( $p < 0,05$ ).

Velasco-Lezama e colaboradores (2006)<sup>26</sup> 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 µg/mL, foi citotóxico frente às linhagens celulares UIISO e OVCAR, causando um decréscimo de 61% e 22% no número de células viáveis, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3.2.1.5 Atividade cicatrizante

Krasnov e colaboradores (2003)<sup>175</sup> 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 ( $p < 0,05$ ). O extrato etanólico das folhas secas a 0,1 e 1 mg/mL apresentou os melhores efeitos, seguido do extrato aquoso das folhas frescas.<sup>60</sup>

Michaelsen e colaboradores (2000)<sup>176</sup> 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 *P. major*.

#### 4.3.2.2 Ensaios *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,<sup>29,186-189</sup> antitumoral e citotóxica,<sup>190-196</sup> cicatrizante,<sup>28,197-201</sup> antiúlcera e gastroprotetora,<sup>85,94,202,203</sup> hepatoprotetora,<sup>162,189,204</sup> antioxidante,<sup>162,205,206</sup> antimicrobiana<sup>154,207</sup> e quimioprotetora.<sup>206,208</sup>

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

Em revisão realizada por Ahmad e colaboradores (2003),<sup>87</sup> 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).<sup>89</sup>

#### 4.3.2.2.1 Atividade anti-inflamatória

O extrato aquoso das folhas de *P. major* foi avaliado por Câmbar e colaboradores (1985)<sup>187</sup> 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 quatro 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)<sup>188</sup> 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 oito 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 ( $p < 0,05$ ). O valor da  $DE_{50}$  para este extrato foi de 7,51 mg/kg.<sup>189</sup>

Shipochliev e colaboradores (1981)<sup>186</sup> 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),<sup>29</sup> 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 ( $p < 0,01$ ). 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 Atividade antitumoral e citotóxica

Gol'dberg e colaboradores (2004)<sup>191</sup> 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 ( $p < 0,05$ ).

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 ( $1 \times 10^6$  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.<sup>194</sup>

Nos estudos mais recentes de Ozaslan e colaboradores (2009),<sup>195</sup> 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 dez 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)<sup>190</sup> 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 oficial da seiva de *P. major*. Ainda, ela 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 ( $p < 0,05$ ). 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.<sup>193</sup>

Lithander (1992)<sup>196</sup> 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 oito 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.<sup>192</sup>

#### 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 7° e 11° dias de tratamento ( $p < 0,05$ ). O número de fibras colágenas decaiu até o 14° 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.<sup>28</sup>

Thomé e colaboradores (2012)<sup>198</sup> também evidenciaram que o extrato hidroalcoólico (70%) 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. Por meio das análises microscópicas das feridas, constatou-se a formação mais eficiente de novo epitélio nos animais tratados com *P. major* ( $p < 0,05$ ).

Nos estudos de Amini e colaboradores (2010)<sup>201</sup> 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 o grupo de tratados e o grupo de 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.<sup>200</sup>

Krasnov e colaboradores (2011)<sup>197</sup> 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 reepitelização na superfície da ferida em todos os 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 reepitelização e a 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)<sup>199</sup> 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)<sup>202</sup> demonstraram que o extrato aquoso da planta apresentou, claramente, pelo modelo de lesão induzida por estresse hídrico em ratos, potencial antiulcerogênico, quando administrado por via oral. Nos experimentos de Abud e colaboradores (2012)<sup>85</sup> 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)<sup>203</sup> avaliou os extratos das folhas de *P. major* e *Achillea millenfolium* quanto às suas atividades na secreção e na 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 ( $p < 0,05$ ). Assim, o emprego desses extratos encapsulados promoveu a aceleração da cicatrização da mucosa gástrica danificada.<sup>94</sup>

#### 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.<sup>204</sup> 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 (p<0,05).<sup>189</sup>

Najmi e colaboradores (2005)<sup>162</sup> avaliaram uma associação dos extratos de 14 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, ureia e TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) comparado ao controle negativo (p<0,05). 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 três 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



4,1x10<sup>2</sup>, sendo menor que o valor do controle negativo (12,6x10<sup>2</sup> UFC/mL) (p<0,05). Nas análises histológicas das línguas dos animais, não foram observadas áreas de candidose nos grupos tratados com o extrato de *P. major*.<sup>154</sup>

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 a uma cepa de *Streptococcus pneumoniae*. Foi coletado o sangue dos animais e ele 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 (p<0,01). A dose de 12 µg foi estabelecida como a menor dose de PMII contra a infecção por *S. pneumoniae*.<sup>207</sup>

#### 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<sup>215</sup> e a alergenicidade do pólen de *Plantago*.<sup>216,217</sup> 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 um 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. Entre os pólenes das plantas avaliadas, o de *Plantago* demonstrou-se o segundo pólen mais alergênico.<sup>216</sup>

Park e colaboradores (2012)<sup>217</sup> 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. Testes cutâneos foram realizados para avaliação da sensibilidade aos pólenes. Os índices de sensibilidade cutânea dos estudantes frente ao pólen de *Plantago* foram muito baixos, apresentando valores inferiores a 1,5% de estudantes sensíveis.

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.<sup>215</sup>

#### 4.4.2 Fase II

Estudos de eficácia, realizados com a droga vegetal e com alguns derivados da planta, bem como acerca de uma associação de plantas, contendo extrato hidroalcoólico de *P. major*, foram encontrados na literatura consultada, relacionados às seguintes atividades: tratamento de bronquite crônica,<sup>218</sup> antituberculose,<sup>219</sup> cicatrizante,<sup>220</sup> tratamento de doenças periodontais,<sup>29</sup> controle da gengivite e redução de placa bacteriana.<sup>221</sup> Também foram observados estudos acerca da alergenicidade do pólen de *Plantago* (sem determinação de espécie), em indivíduos previamente acometidos por algum evento alérgico.<sup>222-233</sup>

Matev e colaboradores (1982)<sup>218</sup> 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. Essas informações foram obtidas após análise do resumo disponível do trabalho.

Folhas trituradas da planta foram investigadas quanto à sua influência sobre feridas tópicas em 18 pacientes prostados 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, apesar do estudo não informar o período de uso das folhas no tratamento.<sup>220</sup>

Cordeiro (2005)<sup>29</sup> 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%. O período total dos estudos foi de 75 dias. 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 ( $p < 0,01$ ). Os autores relataram, assim, o potencial deste gel dentifrício como adjuvantes na prevenção e no tratamento de doenças periodontais.

Navarro e colaboradores (1998)<sup>221</sup> 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

gingival ao final do estudo. Não houve diferença entre os grupos quanto ao índice de mancha nos dentes ( $p < 0,05$ ).

Fitoconcentrado contendo os extratos hidroalcoólicos de: *Aloe arborescens*, *Polygonum aviculare*, *Achillea millefolium*, *Centaurium erythraea*, *Viburnum opulus*, *Urtica dioica*, *Taraxacum officinale*, *Acorus calamus*, *Oreganum majorana*, *Calendula officinalis*, *Hippophae rhamnoides*, *Inula helenium*, *Potentilla erecta*, *P. 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 em 66 pacientes por Zaiteva e colaboradores (2009),<sup>219</sup> quanto à sua atividade antituberculose.

O medicamento foi administrado por via oral, no período de três 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%<sup>27-33</sup> 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 ( $p \leq 0,05$ ). 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),<sup>232</sup> 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

Erdem e colaboradores (2009)<sup>233</sup> relataram dois casos de dermatite aguda de contato causada por *P. major*, após utilização para fins de analgesia e de 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 duas 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 *P. 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),<sup>234</sup> 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 entre 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<sup>124</sup> e cicatrizantes,<sup>220</sup> 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.<sup>29,221</sup>

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

### 4.5.1 Vias de administração

Uso tópico.<sup>124</sup>

### 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, três vezes ao dia.<sup>124</sup> Para doenças dentárias e gengivais, escovação dentária, três vezes ao dia,<sup>29</sup> ou bochecho de 10 mL ao dia.<sup>221</sup>

### 4.5.4 Período de utilização

Para o gel dentifrício, foi utilizado tratamento de 30 dias para observação dos resultados.<sup>29</sup> Para o colutório foi indicado tratamento por 42 dias.<sup>221</sup>

### 4.5.5 Contraindicações

Hipotensão arterial, obstrução intestinal e gravidez.<sup>124</sup> Antes de procedimentos cirúrgicos, por pelo menos duas semanas, não é recomendado o uso desta planta, devido ao efeito coagulante.<sup>235</sup>

#### **4.5.6 Grupos de risco**

Devido ao potencial tóxico teratogênico e abortivo, é contraindicado o uso para gestantes e/ou lactantes.<sup>236</sup>

#### **4.5.7 Precauções de uso**

Não engolir a preparação após o bochecho e gargarejo.<sup>124</sup>

#### **4.5.8 Efeitos adversos relatados**

Possibilidade de causar alergia na manipulação da planta, devido à sensibilidade ao pólen de *Plantago*<sup>216,217</sup> e à dermatite aguda de contato.<sup>233</sup>

#### **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,<sup>92,93</sup> gel dentifrício,<sup>29</sup> enxaguatório bucal<sup>31</sup> e micropartículas.<sup>94,237</sup> Também foi descrita a utilização de matriz mucilaginosa da planta no preparo de comprimidos de propranolol para liberação controlada deste fármaco.<sup>96</sup>

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

Atualmente não há produto com registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Todos os produtos encontrados apresentavam registro vencido na data de consulta, estando as datas de vencimento entre 12/1985 e 3/2011. Os resultados foram encontrados por meio de busca no sítio eletrônico da Anvisa, no dia 3 de outubro de 2013.

## ■ 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 *Farmacopeia Homeopática Brasileira*, 2ª Edição<sup>238</sup> e no *Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira*, 1ª Edição.<sup>239</sup>

## ■ 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 2. Foi possível observar que, destes inventos, 16 apresentaram *P. major* na composição de forma associada a outras plantas e apenas dois relataram a presença da planta de forma isolada.

**Tabela 2 – Depósito de patente com uso medicamentoso para a espécie *P. 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, entre 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 <i>spray</i> , também em <i>roll-on</i> e lenços umedecidos.
11.08.2011; PI0619288 (BRA)	Composição farmacêutica à 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>P. major</i> , <i>Zingiber Officinale</i> Roscoe e <i>Orthosiphon grandiflorus</i> . Atividade demonstrada frente aos indicadores de intensidade da dor, da frequência e da duração das crises de enxaqueca.
05.06.2009; 2321432 (ESP)	Utilização da associação de extratos de pelargônio e <i>Plantago</i> para tratamento da faringite	Utilização de <i>Pelargonium sidoides</i> e/ou <i>P. reniforme</i> em combinação com <i>P. 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 no tratamento tópico de inflamações da cavidade orofaríngea.

continua

continuação

Internacional – World International Property Organization (WIPO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
27.11.2008; 20080292734 (EUA)	Formulação para tratamento de cicatrizes dérmicas e rugas	<i>P. 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>P. 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 1.000 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>P. 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>P. 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>P. major</i>	Folhas secas e trituradas de <i>P. major</i> são utilizadas como substância ativa na cura de feridas.

continua



continuação

Internacional – World International Property Organization (WIPO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
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>P. major</i> , <i>Polygala japonica</i> , <i>Hemerocallis menor</i> , <i>Melissa axillaris</i> , <i>Brandisia hancei</i> e <i>Yunnanensis stellaria</i> .
25.09.2001; 6294193 (EUA)	Associação de <i>P. major</i> e <i>H. perforatum</i> no tratamento do tabagismo	<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; 2142781 (ESP)	Pomada vegetal para queimaduras	Tratamento de queimaduras e feridas por unguento preparado com 15-25 gramas de: <i>Chelidonium majus</i> ; <i>P. major</i> ; <i>Matricaria chamomilla</i> ; <i>Achilea millefolium</i> ; <i>Calendula officinalis</i> ; <i>Hypericum perforatum</i> ; <i>Eucalyptus globulus</i> , além de: <i>Oleum olivarum</i> (1.000g) e Cera flava (80-130 g).
01.09.1999; 2133244 (ESP)	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>P. 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; 5738850 (EUA)	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>P. major</i> e <i>Viscum album</i> .
10.02.1998; 5716635 (EUA)	Adesivo transdérmico de <i>P. 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.

continua

conclusão

Internacional – World International Property Organization (WIPO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
01.02.1995; 2065292 (ESP)	Composições terapêuticas de uso tópico para tratamento da psoríase.	Combinação de extratos aquosos de: <i>P. 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; 02007177 (Rússia)	Agente para o tratamento de infecções por <i>Staphylococcus</i>	Contém, entre outros, flores de matricaria, <i>Hypericum perforatum</i> , folhas de urtiga, manjerona selvagem, bardana, <i>P. major</i> , raízes de <i>Potentilla 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>P. 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.

Fonte: Autoria própria.

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

No *European Patent Office*, em pesquisa realizada no dia 17 de outubro de 2013, utilizando *P. major* como termo de busca, foram encontrados 72 registros de patentes. Foram selecionados, entre 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 3. Todos os inventos analisados apresentaram *P. major* na composição de forma associada a outras plantas e/ou substâncias.

**Tabela 3 – 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 à 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>P. 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 de 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; MD4197 (B1)	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>P. major</i> L.
31.10.2012; BG1615 (U1)	Composição antitussígena	Xarope antitussígeno e coadjuvante no processo de reparo e reforço da mucosa do trato respiratório superior. Composto, entre outro, por: raiz de <i>Althaea officinalis</i> , <i>Inula helenium</i> , <i>Primula veris</i> , <i>Folia scolopendri</i> , <i>P. 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>P. major</i> L., flores de <i>Achillea millefolium</i> L., <i>Urtica urens</i> L., flores de <i>Helichrysum</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>P. major</i> L., das flores de <i>Hypericum</i> L. e de própolis.

continua

continuação

Escritório Europeu – European Patent Office (EPO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
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>P. major</i> . Disponível, após trituração dos componentes, em cápsulas de gelatina dura.
10.10.2007; GEU20071384 (Y)	Tratamento e profilaxia de distúrbios gastrointestinais	Combinação dos decoctos de raízes de <i>Potentilla erecta</i> L. e de sementes e folhas de <i>P. 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>P. 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>P. major</i> , urtigas, calêndula, Agrimonia eupatoria, 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>P. 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.

continua





continuação

Escritório Europeu – European Patent Office (EPO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
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>P. 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>P. 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>P. 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>P. 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 eupatiria</i> L., <i>Frangula alnus</i> Mill., <i>Urtica urens</i> L., <i>Centaurea cyanus</i> L.

continua

conclusão

Escritório Europeu – European Patent Office (EPO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
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>P. 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>P. major</i> e <i>Piper methysticum</i> para tratamento de tabagismo	Associação entre <i>P. 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.

Fonte: Autoria própria.

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 nove registros de patentes, porém dois deles buscaram *P. asiatica* e *P. major* var. *asiatica* e não foram incluídos na Tabela 4 a seguir.

**Tabela 4 – 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>P. 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	Contêm fórmulas galênicas ou extratos de <i>Polyporus umbellatus</i> , <i>Amomum xanthioides</i> , <i>Pinellia ternate</i> , <i>Lycium chinense</i> Miller, <i>P. 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. Entre as 48 plantas listadas, encontra-se <i>P. major</i> .
30.11.1992; 04 – 342535	Inibidor da testosterona 5 $\alpha$ -redutase, atuando como tônico capilar e possuindo efeito terapêutico na acne	Entre 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 $\alpha$ -redutase está isenta de outros efeitos hormonais indesejáveis e tem uma elevada segurança.
08.08.1990; 02 –200620	Enxague bucal	Na preparação, <i>P. major</i> L. é extraído com solvente (água, metanol, n-hexano etc.) e usada como ingrediente ativo.

continua

conclusão

Escritório Japonês – Japan Patent Information Organization (JPIO)		
Data do depósito; número do pedido	Título	Detalhes do invento
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>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.

Fonte: Autoria própria.

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 CURIOSIDADES

O nome popular “plantain” é utilizado para designar tanto *Plantago major* L., quanto espécies de *Musa*, como *Musa acuminata* Colla e *Musa paradisiaca* L.<sup>1</sup>



# 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 Lepushe, Northern Albanian Alps. *Fitoterapia*. 2005;76(3-4):379-99.
23. Saganuwan AS. Some medicinal plants of Arabian Peninsula. *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 enxagüatório bucal contendo extratos vegetais. Araraquara, São Paulo: Universidade Estadual Paulista; 2005. 98 p.
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. 113 p.
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 Li 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. Randic 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. Souri 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, Spasov 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. 2121 p.
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 Medicinai*s. 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 Medicinai*s. 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 cross-sectional 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) Nº 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. 43 p.
126. Garcia AA. Fitoterapia: vademecum de prescripción. Plantas medicinales. Barcelona, Espanha: Masson; 1998. 1148 p.
127. Gilbert B, Ferreira JL, Alves LF. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Curitiba, Paraná: ABIFITO; 2005. 250 p.
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. 260 p.
130. Alonso JR. Tratado de fitofármacos y nutraceuticos. Rosário, Argentina: Editora Corpus; 2004. 1350 p.
131. Buznego Rodriguez MT, Perez-Saad H. *Plantago major* L. (Llanten) y epilepsia I. Efecto de las decocciones de hojas y raices sobre el foco

- penicilínico en ratas curarizadas. *Revista Cubana de Plantas Mediciniais*. 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 Mediciniais*. 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. 62 p.
- 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, Çitolu GS, Yilmaz 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. 74 p.
146. Insunza V, Aballay E, Macaya J. *In vitro* nematocidal activity of aqueous plant extracts on chilean populations of *Xiphinema americanum* sensu lato. *Nematopica*. 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 glicozide 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 Çitolu G, Altanlar N. Antimicrobial activity of some plants used in folk medicine. Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi. 2003;32(3):159-63.
153. Uzun E, Sariyar G, Adersen 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. 97 p.
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, Lesjak 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.** 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 (*Plantago major*). *Revista Médica Hondureña*. 1985;53(2):96-103.
- 188.** Nunez Guillen ME, Da Silva Emim JA, Souccar C, Lapa AJ. Analgesic and antiinflammatory 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, Reikhardt, 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; 12:3.
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, Giildiir 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,  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -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;33: 256-65.
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, van 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. Matev M, Angelova I, Kochev 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.
219. 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.
220. Ramirez C. Efectividad del Plántago major (Llantén) en la cicatrización de heridas tórpidas. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Peru; 1999. 31 p.

- 221.** 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.
- 222.** 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.
- 223.** 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.
- 224.** 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.
- 225.** 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.
- 226.** 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.
- 227.** Carosso A, Gallesio, MT. Allergy to ragweed: Clinical relevance in Turin. *Aerobiologia*. 2000;16(1):155-8.
- 228.** 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.
- 229.** Wojdas A, Rapijko 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.
- 230.** 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.

231. 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).
232. Pareja B. Plantas empleadas en la medicina tradicional. *Folia Dermatológica Peruana*. 2000;11(1):51-4.
233. 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.
234. 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.
235. Shiffman MA. Dangers of herbs when performing surgery. *International Journal of Cosmetic Surgery and Aesthetic Dermatology*. 2000;2(2):95-7.
236. 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.
237. 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.
238. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.180, de 19 de agosto de 1997. Farmacopeia Homeopática Brasileira, parte 1; 1997.
239. Brasil. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011. 125 p.



DISQUE SAÚDE **136**

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



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

Governo  
Federal