ESTUDO DA AÇÃO DO EXTRATO AQUOSO DA *PLANTAGO MAJOR* (TANCHAGEM) NA RECUPERAÇÃO FUNCIONAL DA MARCHA APÓS LESÃO MUSCULAR TRAUMÁTICA EM RATOS.

Isabel de Almeida Paz, Marcos Paulo Polowei Rolão, Larissa Gulogurski Ribeiro, Ivo Ilvan Kerppers

Responsável/Orientador do Laboratório de Neuroanatomia e Neurofisiologia da UNICENTRO

Resumo:

Introdução: As lesões musculares são comuns na prática esportiva. Na medicina popular a planta *Plantago Major é* muito utilizada como agente analgésico e anti-inflamatório. **Objetivo:** Avaliar o efeito da *Plantago Major* na recuperação funcional da marcha de ratos após lesão muscular traumática. **Métodos:** Foram utilizados 18 ratos machos Wistar, os quais foram divididos em três grupos sendo, grupo Controle, grupo Diclofenaco de Sódio e grupo *Plantago Major*. Todos os animais foram submetidos ao protocolo de lesão experimental, utilizando um aparelho portátil, o qual liberou uma carga de 200 gramas, diretamente no terço médio do gastrocnêmio do membro pélvico direito, posteriormente ao mecanismo de lesão. Os animais foram avaliados pelo Índice Funcional do Ciático. **Resultados:** Obteve-se resultado estatisticamente significativo na análise intragrupo do Diclofenaco de Sódio e intragrupo da *Plantago Major*. Na análise tempo-dependente, foi encontrado valor para p=<0,05, ocorrendo significância para o grupo Diclofenaco após 7 dias de tratamento. **Conclusão**: Conclui-se que a utilização do extrato aquoso da *Plantago* Major atua na funcionalidade após lesão muscular.

Palavras-chave: Contusão, Dor, Plantago Major.

Introdução

As lesões musculares são comuns na prática esportiva, sendo estas causadas, principalmente, por contusões, distensões e lacerações podendo resultar em lesões de nervos periféricos[1, 2], as quais, induzem a fraqueza do músculo, alteração de sensibilidade e dores neuropáticas [3,4].

A gravidade e os sintomas de uma lesão muscular dependerão do seu grau. No entanto, são características frequentes, ruptura das miofribilas e processo inflamatório, seguido de reparação e recuperação da capacidade funcional do músculo[5]. Geralmente, quando acomete nervos, a recuperação funcional é incompleta, mesmo diante da aplicação de técnicas modernas de reconstrução[1].

O acometimento do sistema nervoso periférico, diante de uma lesão, pode ser classificado em neuropraxia, axonotmese e neurotmese. A primeira trata-se de uma perda motora e sensitiva, sem alteração estrutural. A segunda, é comum diante de lesões por esmagamento e estiramento; há perda de continuidade axonal com subsequente degeneração Walleriana do segmento distal. E a última é a mais grave, onde há separação completa do nervo, com desorganização do axônio e interrupção do crescimento axonal [6,7].

A Desnervação leva a alterações funcionais, metabólicas e morfológicas no músculo esquelético. Isso porque a interrupção do suprimento nervoso promove a diminuição da atividade muscular, desencadeando a degradação das proteínas musculares, especialmente das proteínas contráteis[8, 9]. Entre as alterações metabólicas destaca-se o aumento de receptores de acetilcolina no sarcolema, induzindo ao brotamento de novos axônios nos nervos, sendo também uma maneira de preparação para a formação de uma nova junção neuromuscular [10].

O retardo da reinervação deve-se ao fato que a distância, sobre a qual os axônios devem regenerar, são longos e a taxa de crescimento é geralmente pequena, podendo resultar na atrofia do tubo endoneural e degeneração dos músculos desnervados com uma significativa perda funcional[11].

Na medicina popular a *Plantago Major*, conhecida como Tanchagem é bastante utilizada como agente anti-inflamatório e analgésico[12]. Já na prática médica, é comum a prescrição de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), como o diclofenaco de sódio,

a fim de reduzir a dor traumática ou pós-traumática, acelerando a recuperação e o retorno ao desempenho das atividades diárias [5].

A *Plantago major* pertence à família Plantaginaceae[13] é uma planta bianual ou semiperene, acaule e possui flores muito pequenas, dispostas em inflorescências espigadas eretas[14].

Vegeta espontaneamente em áreas de pastagens, terrenos cultivados e em locais sombreados e úmidos. É usada popularmente como anti-inflamatória, cicatrizante, depurativa, analgésica e antitérmica[12, 13]. Esses efeitos devem-se ao fato de que a planta possui compostos ativos, como por exemplo, ácido ursólico e ácido oleanólico, os quais inibem a liberação de histamina, bem como, lipooxigenase e COX, inibindo a síntese de prostaglandinas [15].

A recuperação funcional após a lesão traumática é um dos principais objetivos da intervenção terapêutica [16]. Nesse sentido, o objetivo do trabalho foi avaliar a ação da *Plantago Major* na recuperação funcional da marcha diante de uma lesão muscular traumática em ratos.

Materiais e métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA) da Universidade Estadual do Centro Oeste, sob o parecer 031/2012. Foram utilizados 18 ratos Wistar adultos machos, pesando entre 200 e 220 gramas.

Os animais foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal de 15 mg/kg de Xilazina e 80 mg/kg de Cetamina. Em seguida realizou-se o protocolo de lesão experimental, utilizando um aparelho com uma carga de 200 gramas liberada de uma altura de 30 cm, diretamente sobre o terço médio do gastrocnêmio do membro inferior direito. Os animais foram divididos em 3 grupos. Cada grupo foi composto por 6 animais, os quais receberam tratamento 1 hora após o mecanismo de lesão e uma vez ao dia por um período de 7 dias. O tratamento baseou-se de acordo com os grupos correspondentes, sendo assim:

G1: Controle positivo: receberam o mecanismo de lesão e não receberam tratamento;

G2: Diclofenaco de Sódio: receberam o mecanismo de lesão e tratamento com Diclofenaco de Sódio subcutâneo na dose de 10mg/Kg;

G3: *Plantago Major* (Tanchagem): receberam mecanismo de lesão e tratamento com ingestão de 0,5 ml do extrato aquoso da *Plantago Major*.

Após o procedimento os animais foram colocados em uma passarela de acrílico de 1 metro de comprimento por 12 centímetros de largura, para a visualização da marcha.

A marcha foi filmada e fotografada com o uso de uma câmara digital FugiFilm®, modelo finepix JX280. A análise das pegadas foi realizada pelo Índice Funcional do Ciático (IFC), através da mensuração das mesmas e com a utilização do software Image Tool. A fórmula utilizada do IFC foi a modificada por Bain e Mackinnon[17], assim as distâncias medidas foram (1) a amplitude da pegada entre o primeiro e quinto dedo, chamado de "toe spread" (TS); (2) a amplitude da pegada entre o segundo e quarto dedo, relatada como "intermediate toe spread" (ITS); (3) comprimento da pegada, que é a maior distância média entre a ponta do terceiro dedo e a região do calcanhar, chamado de "print length" (PL); como na fórmula a baixo.

$$SFI = -38.3\left(\frac{EPL - NPL}{NPL}\right) + 109.5\left(\frac{ETS - NTS}{NTS}\right) + 13.3\left(\frac{EIT - NIT}{NIT}\right) - 8.8$$

Fonte: Endo et *al*., 2008.

Ressalta-se que a avaliação através IFC indica uma função normal quando o índice for próximo de 0 (zero) e, quando o índice aproxima–se de -100, é considerado uma disfunção total do segmento estudado.

A análise estatística foi realizada com o software Graphpad Prism 6.0. Para normalidade ou não da amostra foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados obtidos apresentaram uma distribuição Guasiana não normal, portanto, foi utilizado o teste de Kruskal-waillis para amostras independentes e teste de Friedman para amostras vinculadas, com significância para p= <0,05.

Resultados

Através do teste de Friedman a análise estatística do grupo controle positivo apresentou um p= 0,5705, não sendo estatisticamente significativo. Na tabela 1 são demonstradas as comparações entre a linha de base do grupo controle positivo em

diferentes tempos com os respectivos valores de p. Observa que não foi encontrado valores estatisticamente significativos em todas comparações.

Tabela 1: Múltiplas comparações de Dunn para o grupo controle positivo

Grupos	Média 1	Média 2	Diferença de média	p
C+ 1h vs. C+ 2h	12,0	14,0	-2,00	>0,9999
C+ 1h vs. C+7 dias	12,0	10,0	2,00	>0,9999
C+ 2h vs. C+7 dias	14,0	10,0	4,00	0,7446

FONTE: Dados da pesquisa. Legenda: C+: Controle positivo; vs: versus; h: hora.

A análise estatística do grupo Diclofenaco de Sódio, através do teste de Friedman apresentou um p=0,001, sendo estatisticamente significativo. Na tabela 2 são demonstradas as comparações entre a linha de base do grupo Diclofenaco de Sódio em diferentes tempos com os valores de p. Observa que p foi significativo apenas na comparação Diclofenaco de Sódio após 1 horas *versus* Diclofenaco de Sódio após 7 dias, sendo o p=0,0016.

Tabela 2: Múltiplas comparações de Dunn para o grupo Diclofenaco de Sódio.

Grupos	Média 1	Média 2	Diferença de média	p
DS+ 1h vs. DS 2h	6,00	12,00	-6,00	0,2500
DS 1h vs. DS 7 dias	6,00	18,00	-12,00	0,0016
DS 2h vs. DS 7 dias	12,00	18,00	-6,00	0,2500

FONTE: Dados da pesquisa. Legenda: DS: Diclofenaco de Sódio; vs: versus; h: hora.

O teste de Frideman para o grupo Plantago *Major* apresentou um p=0,1840 não sendo estatisticamente significativo. Na tabela 3 são demonstradas as comparações entre a linha de base do grupo *Plantago Major* em diferentes tempos, com os valores

de p. Observa-se que não foi encontrado um valor significativo para p em todas as comparações.

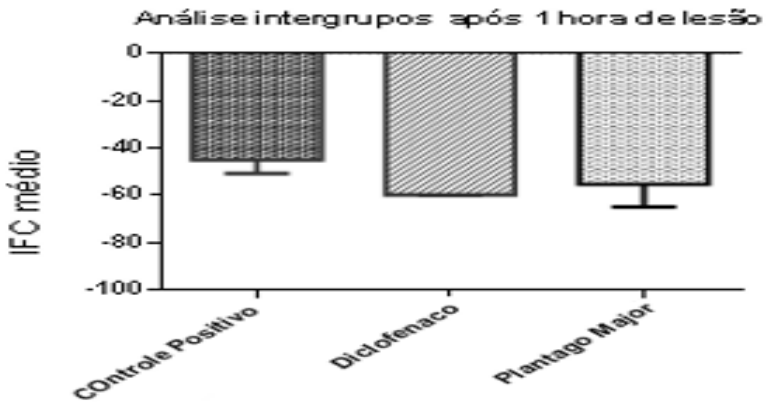
Tabela 3: Múltiplas comparações de Dunn para o grupo Plantago Major.

Grupos	Média 1	Média 2	Diferença de média	p
PM 1h vs. PM 2h	10,00	10,00	0	>0,9999
PM 1h vs. PM 7 dias	10,00	16,00	-6,00	0,2500
PM 2h vs. PM 7 dias	10,00	16,00	-6,00	0,2500

FONTE: Dados da pesquisa. Legenda: PM: Plantago *Major*; vs: versus; h: hora.

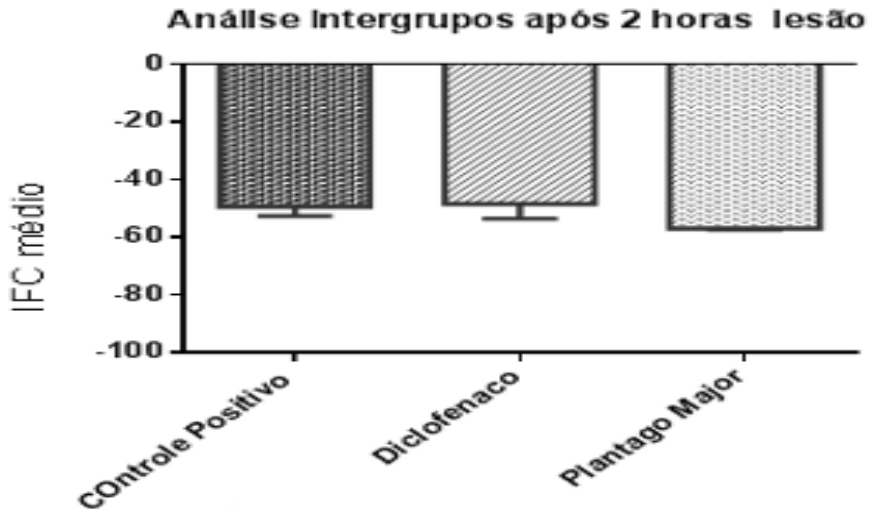
A figura 1 apresenta a análise entre os diferentes grupos no período 1 hora após lesão. Através do teste de Kruskal-Wallis obteve-se um p= 0,0535, não sendo estatisticamente significativo. Não se observou significância nas diferenças de médias. Sendo assim, a comparação entre o grupo controle positivo *versus* diclofenaco apontou diferença média de 7,33; controle positivo *versus Plantago Major* com diferença de média foi de 4,667 e diclofenaco *versus Plantago Major* a diferença de média foi de -2,667. Através da análise gráfica, observou-se que o IFC médio dos grupos analisados variou de aproximadamente -44 à -64, indicando uma progressão para um quadro de disfunção.

FIGURA 1: Análise das médias intergrupos após 1hora de lesão:



Na figura 2 está representada a análise entre os diferentes grupos no período de 2 horas após a lesão. O teste de Kruskal-Wallis apresentou p= 0,5163, não sendo estaticamente significativo. A comparação entre o grupo controle positivo *versus* Diclofenaco de Sódio apresentou uma diferença de média de -0,6667 não sendo significativa. O grupo controle positivo *versus Plantago Major* apresentou diferença de média de 2,667 não obtendo significância. A diferença de média entre os grupos Diclofenaco de Sódio e *Plantago Major* foi de 3,333 não obtendo significância. Observa-se que o grupo *Plantago Major*, quando comparado aos demais, apresentou um pequeno aumento no IFC médio, sugerindo que em um período agudo a *Plantago Major* não tenha um efeito benéfico na funcionalidade da marcha.

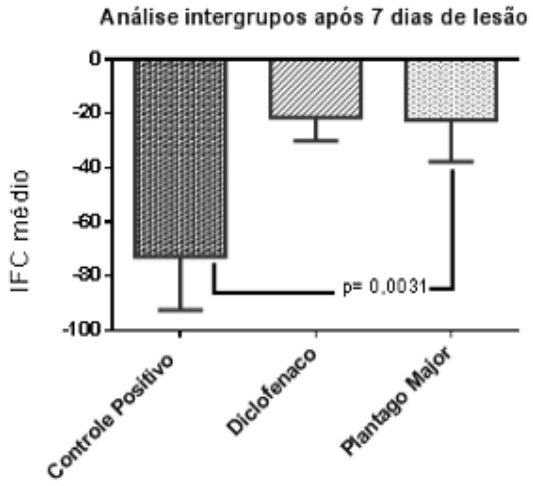
FIGURA 2: Análise das médias intergrupos após 2 horas de lesão:



Na figura 3 está representada a análise entre os diferentes grupos no período após 7 dias depois da lesão. A análise após 7 dias de lesão e tratados diariamente mostrou um valor de p= 0,0031, sendo estatisticamente significativo. A comparação entre o grupo controle positivo e o grupo Diclofenaco de Sódio apresentou uma diferença de média de -9,333 obtendo significância. A comparação entre o grupo controle e o *Plantago Major* apresentou uma diferença de média de -8,667 obtendo significância. A diferença de média entre Diclofenaco de Sódio e *Plantago Major* não apresentou significância na diferença de média mostrando um valor de 0,6667.

Através da análise gráfica, observa-se que tanto o grupo Diclofenaco de Sódio 7 dias, quanto a *Plantago Major* 7 dias apresentaram IFC médio próximo de 0 indicando uma resolução do quadro de lesão e uma melhor funcionalidade; ao contrário do grupo controle positivo, que apresentou IFC médio próximo de -100, indicando uma perda total da funcionalidade.

FIGURA 3: Análise das médias intergrupos após 7 dias de lesão:



Discussão

Através das análises percebe-se que o grupo controle positivo após 7 dias do mecanismo de lesão evoluiu para uma perda da funcionalidade muscular, não observando-se sinais de regeneração nervosa.

O oposto foi verificado nos grupos Diclofenaco de Sódio e o *Plantago Major*, os quais apresentaram efeitos positivos na recuperação da marcha funcional, onde as medidas finais das patas no membro pélvico que foi lesionado, aproximaram-se das medidas das patas em que o membro pélvico não recebeu lesão, caracterizando uma resolução do processo inflamatório e dano neural.

Devido à escassez de estudos que envolvam a ação da *Plantago Major* na recuperação funcional da marcha após lesões musculares, acredita-se que esse efeito está intimamente ligado às propriedades analgésicas e anti-inflamatórias da planta. A

mesma explicação se dá aos resultados obtidos com o Diclofenaco de Sódio, uma vez que o mesmo é considerado um anti-inflamatório não-esteroidal consagrado.

De acordo com Smith et. al (2008)[18] a resolução de lesões musculares envolve diversos processos que classificam-se em três fases principais: a resolução da inflamação, angiogênese e reparação do tecido muscular.

No estudo proposto, não foi verificado as atuações de marcadores no efeito da Plantago *Major* sobre a inibição de COX-2. No entanto, ressalta-se que a recuperação pela diminuição do processo inflamatório pode ser verificada por análises funcionais, uma vez que a melhora da amplitude de movimento, melhora da força muscular e recuperação funcional da marcha são indicativos de diminuição do quadro inflamatório.

Nesse sentido, a *Plantago Major* possui diversos componentes que atuam sobre o processo inflamatório e álgico. Entre os quais ressaltam-se os flavonóides, que além de atuarem como antioxidante, possuem papel importante na inibição da via da ciclooxigenase e da 5-lipoxigenase no metabolismo do araquidonato, tornando-se um agente antiinflamatório (GALVEZ 1995[19], LANDOLFI 1984[20]).

Ringbom *et al. (1998)*[21] demonstraram em seus estudos que os ácidos oleosos e triterpenóides, presentes na *Plantago Major,* inibiram a COX-2, catalisação da biossíntese de prostaglandina, contribuindo para atividade anti-inflamatória in *vitro* e em vivo.

No estudo proposto, não foram analisados os níveis de células inflamatórias. Porém, de acordo com a literatura, diante de uma lesão muscular ocorrem diversas respostas inflamatórias.

Bunn et *al*. (2004)[22], observaram o comportamento das citocinas utilizando como modelo experimental a lesão musculoesquelética por queda de massa. Os autores verificaram que no grupo exposto a uma contusão grave (queda de 130 milímetros de uma massa de 200 g), os níveis de IL-1β e de TNF-α aumentaram de forma mais gradual e contínua até o oitavo dia pós-lesão.

Embora, existem evidências de que o TNF-α, a IL-6 também tem o potencial de ativar a proliferação de células miogênicas, como as satélite, de acordo com Cavalion (2001)[23], a IL-6 possui funções opostas em diferentes momentos durante a resposta

à lesão, onde a mesma é uma citocina pró e anti-inflamatória que regula uma variedade de funções celulares.

Guillén et *al*. (1997)[24], avaliaram os efeitos farmacológicos e terapêuticos da *Plantago Major e* concluíram que o extrato aquoso da planta demonstra atividade anti-inflamatória e analgésica e que as mesmas estariam relacionadas com a inibição da síntese de prostaglandinas.

No presente estudo avaliou-se a função motora, pois a lesão muscular frequentemente produz déficits motores que são observados durante a locomoção. No protocolo de 1 hora após lesão, todos os grupos demonstraram uma progressão da perda da função motora, o que foi nitidamente observada no protocolo 7 dias no grupo controle positivo.

Observou-se evidências de alterações no padrão de marcha, retratada pela transferência de peso para o lado não lesionado do animal, demonstrando provavelmente a persistência de dor, produzida por uma variedade de agentes pró-inflamatórios.

Atta e Elsooud (2004)[25] utilizaram o extrato de *Plantago Major*, com o objetivo de avaliar seu efeito antinociceptivo, encontraram um significativo aumento na latência da resposta, avaliada através da estimulação térmica da cauda 30 minutos após a administração do extrato.

No presente estudo observou-se que após sete dias de tratamento tanto com Diclofenaco de Sódio quanto com *Plantago Major,* ocorreu uma diminuição no Índice Funcional do Ciático, indicando uma melhora da funcionalidade da marcha e, supostamente, resolução de quadro álgico e inflamatório, uma vez que o contato da pata do animal à passarela aumentou. Isso também demonstra que os compostos ativos da *Plantago Major* atuam na resolução do quadro de lesão, acelerando a recuperação dos animais.

Turel (2009)[26] realizou a administração oral do extrato aquoso de Plantago *Major* em ratos a fim de avaliar a atividade hepatoprotetora e anti-inflamatória e concluiu que o extrato apresentou resultados positivos confirmando suas propriedades anti-inflamatória e analgésica relacionados à inibição da síntese de prostaglandinas.

No presente estudo não foi avaliado o efeito da *Plantago Major* na nocicepção porém, sabe-se que diante de uma lesão muscular, a dor é um sinal clínico

característico e a resolução da mesma, contribui para melhora da marcha, o que foi observado nos grupos que receberam tratamento. Após sete dias de tratamento tanto o grupo Diclofenaco de Sódio quanto o grupo Plantago Major, apresentaram uma aceleração no processo de recuperação, caracterizado por uma melhora distribuição do peso e função motora. Enquanto que o grupo que não recebeu tratamento apresentou uma grande atrofia muscular, diminuição na contração muscular e piora na distribuição de peso.

Conclusões

Concluímos que, o extrato da Plantago Major, apresentou resultados positivos na recuperação funcional da marcha, abrindo perspectivas promissoras ao uso do extrato de *Plantago Major* como agente anti-inflamatório e analgésico.

Referências

1. GRAMSBERGEN, A; IKJMENA-PAASSEN, J; MEEK, M. F. Sciatic Nerve Transection in the Adult Rat: Abnormal EMG Patterns during Locomotion by Aberrant Innervation of Hindleg Muscles. **Experimental Neurology**, v.161, p.183-193, 2000.

2. FERRARI, R. J; PICCHI, L. D; BOTELHO, A. P; MINAMOTO, V. Processo de regeneração na lesão muscular: uma revisão. **Fisioterapia em Movimento**, v.18, n.2, p.63-71, 2005.

3. SUNDARESAN, N; DIGIANCINTO, G. V; HUGHES, J. E. Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. **Neurosurgery**, v.29, p.645-50, 1991.

4. ARCE, D; SASS, P; ABUL-KHOUDOUD, H. Recognizing Spinal Cord Emergencies. **American Family Physician**, v.64, p.631-8, 2001.

5. ZILTENER, J. L; LEAL, S; FOURNIER, P. E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: An update. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v.53, p.278–288, 2010.

6. GRANT, G. A; GOODKIN R; KLIOT M. Evaluation and surgical management of peripheral nerve problems. **Neurosurgery**, v.44, n.4, p.825-39, 1999.

7. ROBINSON, L. R. Traumatic injury to peripheral nerves. **Muscle Nerve**, v.23, p.863-73, 2000.

8. SULTAN, K. R; DITTRICH, B.T; PETTE, D. Calpain activity in fast, slow, transforming, and regenerating skeletal muscles of rat. **American Journal of Physiology – Cell Physiology**, v. 279, p.639-647, 2000.

9. KOSTROMINOVA, T. Y. Comparison of gene expression of 2-mo denervated, 2-mo stimulated-denervated, and control rat skeletal muscles. **Physiological Genomics**, v. 22, p. 227–243, 2005.

10. OLIVEIRA, F. B; PEREIRA, V. M; TRINDADE, A. P. N. T; SHIMANO, A. C; GABRIEL, R. E. C. D; BORGES, A. P. O. Ação do laser terapêutico e do ultrassom na regeneração nervosa periférica**. Acta Ortopédica Brasileira**, v.20, n.2, p.98-103, 2012.

11. TONGE, D. A; GOLDING, J. P. Regeneration and repair of the peripheral nervous system. **Seminars in Neuroscience**, v.5, p.385-390, 1993.

12. ZUBAIR, M. Major polyphenols in aerial organs of greater plantain (*Plantago major L*.), and effects of drying temperature on polyphenol contents in the leaves. **Scientia Horticulturae**, v.128, n.4, p.523–529, 2011.

13. SAMUELSEN, A. B. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 71, p. 1–21, 2000.

14. LORENZI, H; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e exóticas. 2ªed. São Paulo**: Instituto Plantarum**, 512p. 2002.

15. LIU, J. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid**. J Ethnopharmacol**, v.49, n.2, p.57-68, 1995.

16. VAREJAO, A. S. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. **Journal of Neuroscience Methods**, v.108, n.1, p.1-9, 2001.

17. ENDO, C; BARBIERI, C. H; MAZZER, N; FASAN V. S. A Laserterapia de baixa intensidade acelera a regeneração de nervos periféricos. **Acta Ortopédica Brasileira**, v.16, n.5, p.305-10, 2008.

18. SMITH, C; KRUGER, M. J; SMITH, R. M; MYBURGH, K. H. The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. **Sports Medicine**, v.38, v.11, p.947-69, 2008.

19. GALVEZ, J; DE LA CRUZ, J. P; ZARZUELO, A; DE LA CUESTA, F. S. Flavonoid inhibition of enzymic and nonenzymic lipid peroxidation in rat liver differs from its influence on the glutathione-related enzymes. **Pharmacology**, v.51, p.127-133, 1995.

20. LANDOLFI, R; MOWER, R. L; STEINER, M. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. **Biochemical Pharmacology**, v.33, p.1525-1530, 1984.

21. 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**, v.61, p.1212–5, 1998.

22. BUNN, J. R; CANNING, J; BURKE, G; MUSHIPE, M; MARSH, D. R; LI, G. Production of consistent crush lesions in murine quadriceps muscle--a biomechanical, histomorphological and immunohistochemical study. **Journal of Orthopaedic Research**, v.22, n.6, p.1336-44, 2004.

23. CAVAILLON, J. M. Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. **Cellular and Molecular Biology**, v.47, n.4, p.695-702, 2001.

24. GUILLÉN, M. E. N; EMIM, J. A. S; SOUCCAR, C; LAPA, A. J. Analgesic and antiinflamatory activities of the aqueous extract of *Plantago Major L.* **International Jounal of Pharmacognosy**, v.35, n.2, p.99-104, 1997.

25. ATTA, A. H; ELSOOUD, A. K. The antinociceptive effect of some Egyptian medicinal plant extracts**. Journal of Ethopharmacology**, v.95, n.2, p.235-238, 2004.

26. TUREL, I; ÖZBEK, H; ERTEN, R; ÖNER, A. C; CENGIZ, N; YILMAZ, O. Hepatoprotective and anti-inflamatory activities of Plantago Major L. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 41, n. 3, p.120-124, 2009.