

***Phyllanthus niruri* (Quebra-Pedra) no Tratamento de Urolitíase: Proposta de Documentação para Registro Simplificado como Fitoterápico**

***Phyllanthus niruri* (Quebra-Pedra) as a Cure for Kidney Stones: a Proposal in Support of its Classification for Simplified Registration as a Phytomedicine**

Marques, L. C.

Universidade Bandeirante de São Paulo,
Programa de Mestrado Profissional em
Farmácia, Rua Maria Cândida 1813, 5º andar,
02071-013, Vila Guilherme, São Paulo, SP,
Brasil.

Resumo

Este estudo realiza uma compilação na literatura disponível de informações científicas úteis, referentes às espécies de 'quebra-pedra', em especial a espécie *Phyllanthus niruri* L. e sua atividade comprovada no tratamento da urolitíase, com o propósito de estimular empresas farmacêuticas a produzir medicamentos com esta matéria prima, utilizando a alternativa do registro simplificado previsto na legislação sanitária em vigor.

Abstract

This study, based on both conventional and scientific literature, aims to compile relevant data about plants called 'quebra-pedra', with special focus on *Phyllanthus niruri* L. and its ability to treat urolithiasis. The main purpose means to stimulate the industrialization of medicinal products from this useful raw material by pharmaceutical manufacturers, eventually using the Simplified Registration modality, as permitted by the Brazilian regulatory policies for phytomedicine registration.

Introdução

A urolitíase é uma patologia bastante comum, atingindo cerca de 10% da população brasileira, de acordo com os dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia; além disso, apresenta uma alta taxa de recorrência - cerca de 50% após 10 anos (BARBOSA, 2006; BARROS, 2003). Também conhecida por litíase renal, consiste na presença de massas de cristais, muitas vezes associadas com proteínas, que se formam na papila renal e crescem até que, por alterações em sua estrutura, se fragmentam e passam para o sistema coletor. Quando presentes na papila renal não causam sintomas; porém, ao interferir no fluxo urinário, podem causar cólicas intensas durante sua passagem pelo ureter, bem como infecções e lesões do parênquima renal (SANTOS, 1990). A formação do cálculo compreende um processo de cristalização que envolve nucleação, crescimento e a agregação dos cristais, além da adesão e

*Correspondência:

E-mail: luis.marques08@hotmail.com

Unitermos: *Phyllanthus niruri*,
Euphorbiaceae, Planta Medicinal, Urolitíase

Key Words: *Phyllanthus niruri*,
Euphorbiaceae, Medicinal Plant, Urolithiasis



internalização dos cristais na célula epitelial tubular (BARROS, 2003). Na crise aguda, o tratamento da litíase renal é feito através de medicamentos antiespasmódicos e anti-inflamatórios, mas dependendo da intensidade da dor pode ser necessário utilizar analgésicos potentes, como os derivados da morfina. Após a crise aguda, o paciente deve ser submetido a uma avaliação médica para realizar estudo metabólico e detectar a causa da litíase renal. Dependendo do distúrbio metabólico, indicam-se medicamentos tais como citrato de potássio, redutores de ácido úrico, ou diuréticos. Em alguns casos, utilizam-se outros métodos como litotripsia ou cirurgia (BARBOSA, 2006).

Apesar do progresso substancial na patofisiologia e tratamento da urolitíase, ainda não há um medicamento satisfatório para uso em terapia clínica. Nesse contexto, é de grande interesse a busca por opções medicamentosas para prevenção ou tratamento desta doença. No Brasil, e mesmo em vários outros países, é muito comum o uso popular de chá da planta 'quebra-pedra' em casos de cálculo renal. As espécies dessa planta pertencem ao gênero *Phyllanthus* (Euphorbiaceae) e têm sido estudadas há décadas com respeito a esta indicação. Diversos estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que *P. niruri* não apresenta toxicidade aguda ou crônica, e dados experimentais sugerem efeitos que promovem a eliminação de cálculos.

Em vista desta atividade farmacológica específica, o presente trabalho realiza uma compilação na literatura disponível de informações científicas úteis, referentes a espécies de 'quebra-pedra', estimulando empresas farmacêuticas a busquem o registro de medicamentos com esta importante matéria prima utilizando o expediente do registro simplificado previsto na legislação sanitária em vigor (BRASIL, 2010a,b).

Compilação: *Phyllanthus* sp L.

Aspectos da tradicionalidade do uso da espécie

A planta quebra-pedra é uma das espécies vegetais mais disseminadas e presentes na medicina popular brasileira, de norte a sul, e com uma coerência a toda prova em termos de uso terapêutico no tratamento de cálculos renais. Envolvendo várias espécies utilizadas globalmente

com as mesmas finalidades, sua citação encontra-se nos livros já do começo do século, como o de Hoehne (1920), que cita o uso dos ramos e folhas de várias espécies do gênero *Phyllanthus* com "virtudes diuréticas e dissolventes dos cálculos renais...". O quebra-pedra está presente, por exemplo, na medicina popular do Rio Grande do Sul, onde é denominada também de 'erva-pombinha', sendo recomendada para várias indicações – contudo, invariavelmente 'como diurética, litolítica, em retenção urinária e como auxiliar na eliminação do ácido úrico' (SIMÕES et al., 1995). No outro extremo do país, as espécies popularmente chamadas de quebra-pedra estão muito presentes no Ceará, como pode se constatar nos livros e manuais dos programas públicos daquele Estado. Assim, Matos (2002) confirma a utilização de várias espécies do gênero *Phyllanthus* empregadas por suas propriedades no tratamento de urolitíase, facilitando a eliminação dos cálculos e aumentando a excreção de ácido úrico. Da mesma maneira, o Guia Fitoterápico da Prefeitura Municipal de Fortaleza, uma das que apresenta o Programa Farmácias Vivas, também oferta produtos à base de quebra-pedra, recomendando sua utilização como um relaxador dos ureteres que promove eliminação de cálculos renais, aliado a uma analgesia do sistema renal. Também melhora a excreção do ácido úrico, contribuindo à prevenção de crises de gota (MATOS; LOPES, 2004). Produtos à base de *P. niruri* estão presentes também em diversos outros programas desenvolvidos no nível estadual (MATOS et al., 2001; FONSECA, 2000) e em municípios como Fortaleza (MATOS, LOPES, 2004), Campinas (PIMENTEL, 1997), Vitória (SACRAMENTO; SILVA, 1992), Santa Maria (LOPES, 1997), Curitiba (PACIORNIK, 1990) e em comunidades mais carentes (ALCOVER; SOUZA, 1999).

Esta espécie foi também uma das estudadas pelo Programa de Plantas Medicinais da CEME – Central de Medicamentos, que realizou financiamento de várias pesquisas as quais geraram dados demonstrativos da segurança e eficácia dessa espécie. Um resumo desses dados (BRASIL, 2006) afirma:

"Conclui-se que *P. niruri* é desprovida de efeito tóxico agudo. Surpreendentemente também foi observado que esta espécie possui efeito uricosúrico e eleva a filtração glomerular, o que sugere utilização potencial não só como efeito lítico e/ou preventivo na formação de cálculos urinários, mas também possível utilização em



pacientes hiperuricêmicos (pelo efeito uricosúrico) e pacientes com insuficiência renal – Parecer técnico nº 043/85”.

P. niruri encontra-se ainda citada como de uso comum na região da América Central e Caribe, segundo o Seminário TRAMIL 2. Nessas regiões a espécie é utilizada para febre (folha em decocção com sal, uso oral) e como depurativo, diurético e antidiabético (WENIGER; ROBINEAU, 1986).

Aspectos químicos e farmacognósticos

Dentre as várias espécies de uso popular, utilizadas e estudadas com potencial de uso em urolitíase, destaca-se *Phyllanthus niruri* L., utilizada na fitoterapia como material fresco ou seco proveniente das folhas, partes aéreas ou planta inteira. Suas principais sinônimas científicas são *P. purpurascens* H.B.K; *P. chlorophaeus* Baillon; *P. ellipticus* Buckley e *P. williamsii* Standley (GILBERT et al. 2005). Segundo a 4ª edição da Farmacopéia Brasileira na monografia *Phyllanthus niruri* herbae (Brasil, 2003), a droga vegetal é constituída pelas folhas e ramos de *P. niruri* e suas subespécies *P. niruri* ssp. *niruri* L. e *P. niruri* ssp. *lathyroides* (Kunth) G.L. Webster, contendo, no mínimo, 6,5% de taninos totais e 0,15% de ácido gálico. A monografia contém os dados botânicos (descrição macro e microscópica da planta, do pó e de impurezas), testes de impurezas (cinzas) e testes químicos de identificação, doseamento de taninos totais e de ácido gálico por cromatografia líquida de alta eficiência.

Figura 1 – Aspecto geral de *Phyllanthus niruri*



Quanto ao detalhamento das substâncias químicas presentes nesta espécie, a literatura aponta os seguintes (GILBERT et al., 2005 ; GUPTA ,1995; THAN et al., 2005):

- **Hidrocarbonetos alifáticos:** n-octadecano.
- **Álcoois, aldeídos e ácidos alifáticos acíclicos:** triacantanol.
- **Ácidos carboxílicos simples:** ácido gálico.
- **Alcalóides:** substâncias com o esqueleto da securinina (securinina, 4-metoxidiidrosecurinina, 4-metoxitetraidrosecurinina, diidrosecurinina, tetraidrosecurinina, securinol-A, securinol-B, alosecurinina, norsecurinina, ent-norsecurinina, 4-metoxi-norsecurinina, nirunina, filantina [há uma lignana com esse mesmo nome, daí o alcalóide deve ser chamado 4-metoxisecurinina].
- **Diterpenóides:** trans-fitol.
- **Triterpenóides:** lineares (3,7,11,15,19,23-hexametil-2Z-6Z-10Z,14E,18E-tricosahexen-1-ol) e tetracíclicos (filanteno, filantenona e filanteol).
- **Esteróis:** beta-sitosterol e 24-isopropilcolesterol.
- **Flavonóis e flavononas:** kaempferol-4'-ramnopiranosídeo e eriodictiol-7-O-ramnosídeo, niruriflavona.
- **Taninos e precursores de taninos:** (-) - epicatequina e seu 3-O-galato, (+) e (-)- galocatequina, (-)- epigalocatequina e seu 3-O-galato, geraniina, ácido repandusínico.
- **Lignanas:** filantina (não deve ser confundida com o alcalóide do mesmo nome), hipofilantina, nirtetralina e filtetralina, isolintetralina, lintetralina, nirtantina e hikonina, hinoquinina, filnirunina, secO-4-hidroxilintetralina e nerfilina.
- **Fenilpropanóides:** nirusídeo.

Em relação ao controle de qualidade, a Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2003) estabelece os limites de ativos: no mínimo 6,5% de taninos totais e 0,15% de ácido gálico, os quais devem ser avaliados por método espectrofotométrico para taninos totais e por cromatografia líquida de alta eficiência para ácido gálico. Por serem métodos oficiais, suas validações para a matéria prima vegetal não são necessárias. Essa avaliação da matéria



prima é relevante, já que a semelhança entre as várias espécies de *Phyllanthus* leva à sua comercialização conjunta, como usualmente se verifica em avaliações de mercado (NASCIMENTO et al., 2005). Está disponível na literatura também um estudo de validação de método por cromatografia líquida para um extrato de *P. niruri*. Nesse artigo, De Souza e colaboradores (2002) utilizaram HPLC em fase reversa com gradiente de ácido fosfórico-acetonitrila para quantificar compostos fenólicos dessa espécie. Foram aplicados os parâmetros de validação para essa metodologia com ácido gálico utilizado como padrão, a qual se mostrou reprodutível e dentro dos parâmetros esperados de variação. Outros dois estudos sobre controle de qualidade estão igualmente disponíveis e em ambos o foco de avaliação são quatro lignanas (filantina, hipofilantina, filtetralina e nirantina), avaliadas por cromatografia líquida com detecção de fluorescência (MURUGAIYAH; CHAN, 2007a); tal metodologia foi empregada também na análise dessas lignanas em plasma, permitindo sua aplicação num estudo farmacocinético em ratos (MURUGAIYAH; CHAN, 2007b). Sob outro aspecto, destacam-se também estudos na área da quimiometria visando a obtenção de dados que permitam a separação efetiva das várias espécies do gênero *Phyllanthus* que se mostram inter-relacionadas. Tais estudos fornecem perfis cromatográficos que possibilitam a separação concreta de *P. niruri* dentre as similares *P. amarus*, *P. tenellus*, *P. urinaria* e *P. caroliniensis* (MARTINS et al., 2007; SANTOS et al., 2006).

Toxicologia

Toxicologia pré-clínica

Citando estudos de Santos e colaboradores, Gilbert e cols. (2005) comentam sobre avaliação de extratos hidroetanólico e metanólico de várias espécies de *Phyllanthus* (*P. urinaria*, *P. tenellus* e *P. niruri*). Dos vários experimentos realizados com camundongos obtiveram-se também valores de DL_{50} (via intraperitoneal) dessas espécies. *P. niruri* apresentou o valor de 18,2 mg/kg, sem citações sobre administração por via oral. Num estudo desenvolvido por Campos e Schor (1999), culturas de células MDCK foram expostas a suspensões de oxalato de cálcio (100 e 200 $\mu\text{g/mL}$) na ausência ou presença de extrato aquoso de *P. niruri* (5 a 1000 $\mu\text{g/mL}$) adicionado

ao meio 30 minutos antes da administração de oxalato de cálcio. Nenhuma diferença significativa na viabilidade celular pôde ser detectada ao se comparar os valores controles às células expostas ao oxalato de cálcio e ao extrato de *P. niruri*. Souza e cols. (2000) avaliaram a administração em ratas prenhes de extrato aquoso (obtido a quente) de *P. niruri* por via intra-peritoneal (0,278 e 2,53 mg/mL) por 14 dias, sacrificando os animais e avaliando os níveis séricos de hormônios tireoideanos. Observaram-se aumentos expressivos dos hormônios T3 e T4, nas proporções de 145,33% e 83,3% respectivamente, observando-se alterações morfofisiológicas nos embriões. Embora sejam resultados preliminares, estes sugerem cuidados a serem observados em pacientes com problemas tireoidianos, bem como reforça a contra-indicação de uso desta planta durante a gravidez. Mais recentemente, Nwanjo (2007) investigou a toxicologia aguda de extrato aquoso de *P. niruri*, avaliando-o sobre os níveis sanguíneos de glicose e também sobre os marcadores bioquímicos de função hepática em ratos diabéticos. A preparação envolveu 15 g da droga vegetal pulverizada extraída com 350 mL de água durante 24 h. Os resíduos obtidos pela remoção do solvente foram preparados em doses de 250 a 1500 mg/kg para o teste toxicológico agudo (via intra-peritoneal), e de 65 mg/kg, 120 mg/kg e 240 mg/kg (via oral) para a avaliação bioquímica. Após 14 dias de tratamento realizou-se a coleta sanguínea seguida das respectivas análises. Numa amostragem de 30 ratos Wistar, obteve-se DL_{50} de 516,2 mg/kg de peso corporal (ratos). Os testes bioquímicos revelaram uma diminuição expressiva da glicemia nos ratos tornados diabéticos, num formato dose-dependente (doses de 120 e 240 mg/kg). Em relação aos marcadores da função hepática (ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubinas) não ocorreram alterações significativas frente aos animais do grupo controle. Conclui o autor que extratos aquosos brutos de *P. niruri* mostram efeito hipoglicemiante em ratos diabéticos e não apresentam evidência de hepatotoxicidade nesses animais.

Toxicologia clínica

Administração aguda: Um estudo clínico realizado para avaliar ocorrência de possíveis efeitos toxicológicos agudos, quando se empregaram doses popularmente utilizadas por pacientes litíásicos (chá preparado com o



pó da planta, em 200 mL de água, tomado pela manhã) demonstrou que a administração de doses sucessivas e crescentes (5, 10 e 15g) de *P. niruri* a seis voluntários saudáveis, com intervalo de uma semana entre elas, não provocou alterações no exame físico, nos testes psicológicos nem alterações eletrocardiográficas e de toxicidade sanguínea (SANTOS, 1990). Uma vez que tal estudo foi realizado nos moldes convencionais da fitoterapia popular visando estabelecer uma relação dose/kg de peso corporal, estimando-se que o chá por infusão gere um resíduo de aproximadamente 10% do peso inicial do pó (MELLINGER, 2006), 5, 10 e 15 g de pó de quebra-pedra geram, em média, 0,5 ; 1,0 e 1,5 g de resíduo; ao serem administrados a pacientes adultos com 70 kg em média, atinge-se aos valores de 7,14 mg/kg; 14,28 mg/kg e 21,43 mg/kg de resíduo (chá de quebra-pedra) sem evidências de toxicidade clínica aguda.

Administração repetida: Outro estudo controlado foi realizado para avaliar o possível efeito toxicológico pelo uso prolongado ou possíveis alterações na bioquímica sanguínea e urinária, bem como modificações na evolução e no aparecimento de intercorrências nos pacientes. Assim, Santos (1990) demonstrou que a administração por três meses de *P. niruri* (chá preparado com 20 g do pó da planta, em 500 mL de água, para consumo durante o dia – dose estimada em 28,60 mg/kg de peso corporal), em dez pacientes portadores de calculose renal, não causou alterações dignas de nota ou que pudessem ser relacionadas a efeitos tóxicos do produto (acompanhamento ambulatorial com avaliação clínica quinzenal ou mensal, exames laboratoriais sanguíneos e urinários, urocultura e avaliação radiológica). Em outros aspectos, a literatura afirma que há indícios de que *P. niruri* é abortiva quando utilizada em dose excessiva (GILBERT, 2005), embora sem definição clara sobre quais os níveis de doses correspondentes a tal efeito. Relatos populares igualmente associam espécies de 'quebra-pedra' com possíveis efeitos abortivos (FERNANDES, 2008; BARROS; ALBUQUERQUE, 2005).

Eficácia

Estudos farmacológicos pré-clínicos

Atividade relacionada à formação do cálculo renal - Estudos *in vitro*: Campos e Schor (1999) investigaram o efeito

do extrato aquoso de *P. niruri* sobre um modelo de endocitose de cristais de oxalato de cálcio em células renais caninas (MDCK), *in vitro*. Culturas dessas células foram expostas a suspensões de oxalato de cálcio (100, 200 µg/mL) por 6 horas na ausência ou presença de extrato aquoso de *P. niruri* (5, 10, 50, 100, 500 e 1000 µ/mL) adicionado ao meio 30 minutos antes do acréscimo de oxalato de cálcio; suspensões de células foram analisadas por microscopia de luz polarizada para avaliação de endocitose, com verificação de sua viabilidade celular e foi realizada análise bioquímica do meio. A adição de extrato aquoso de *P. niruri* promoveu uma marcante redução (45-92%) na resposta endocitótica observada em células MDCK expostas ao oxalato de cálcio 100 µg/mL. As respostas inibitórias foram similares na faixa intermediária de concentração de *P. niruri*, porém, na concentração máxima (1000 µg/mL) a captação de oxalato de cálcio foi quase abolida; também pôde ser detectada significativa redução na endocitose mesmo na concentração de 5 µg/mL. A resposta inibitória de *P. niruri* foi ligeiramente atenuada (38-68%) quando a concentração de oxalato de cálcio foi duplicada. Assim, os autores demonstraram um potente e efetivo efeito inibitório do extrato aquoso de *P. niruri* sobre a internalização de oxalato de cálcio por células MDCK, sem promover qualquer dano celular. Em outro estudo, Barros e cols. (2003) avaliaram o efeito de extrato aquoso de *P. niruri* sobre a cristalização de oxalato de cálcio induzida *in vitro*, em urina obtida de humanos normais e ratos. A precipitação de oxalato de cálcio foi induzida adicionando-se oxalato de sódio à urina. Cada amostra foi dividida em duas alíquotas, sendo uma utilizada como controle (cristalização sem adição de extrato de *P. niruri*) enquanto na outra alíquota a precipitação de oxalato de cálcio foi induzida na presença de extrato de *P. niruri*, que foi adicionada à amostra 30 minutos antes do processo de cristalização. Os cristais obtidos foram analisados imediatamente e 24 h após o processo de cristalização. A análise semiquantitativa dos cristais foi estimada pela turbidez e o número de cristais relacionado ao tamanho foi estimado por contagem automática; os cristais foram também analisados em termos de tamanho e forma, por microscopia. Inicialmente, uma curva dose-resposta foi construída usando urina humana, com base no efeito de diferentes doses de extrato de *P.*



niruri sobre a turbidez da solução. As concentrações do extrato de *P. niruri* variaram de 0 a 1,00 mg/mL de urina e a absorvância da solução aumentou com o aumento das doses do extrato de *P. niruri*. Doses acima de 0,25 mg/mL não foram capazes de induzir uma alteração adicional na absorvância; então, essa dose foi utilizada nos experimentos subseqüentes. O aumento na absorvância indica uma maior densidade de cristais, um resultado inesperado para o extrato de *P. niruri*. Entretanto, a observação macroscópica mostrou que o aumento da dose de extrato de *P. niruri* na realidade produziu uma maior densidade, mas de cristais menores, explicando porque o extrato induziu um aumento na absorvância e não sua diminuição. Na presença de extrato de *P. niruri* a 0,25 mg/mL, havia um aumento no número de cristais menores (5,0 a 7,5 μm) e uma diminuição de cristais maiores (15 a 30 μm), comparado com urina sem extrato (tabela 1). Uma análise semiquantitativa das frações COD e COM (cristais de oxalato diidratado e monoidratado, respectivamente), estimada por exame visual ao microscópio, demonstrou que na urina controle 15% dos cristais eram COD, e essa fração aumentou significativamente para 30% na presença de extrato de *P. niruri*. Assim, o extrato induziu alterações na morfologia dos cristais de oxalato de cálcio, favorecendo a formação da forma COD que é menos provável de se ligar a células renais. Uma intensa agregação de cristais de oxalato de cálcio foi observada 24 h após a cristalização na urina controle, um fenômeno que foi substancialmente inibido na presença de extrato de *P. niruri*. Os resultados desse estudo demonstraram que o extrato de *P. niruri* não inibe a nucleação de oxalato de cálcio, mas inibe o crescimento do cristal, uma vez que o tamanho das partículas foi significativamente menor que as partículas encontradas na amostra controle, e também reduz sua agregação. Essas propriedades podem constituir uma importante vantagem na prevenção da litíase, inibindo o crescimento dos cálculos e mantendo os cristais dispersos, com sua subseqüente eliminação mais fácil através da urina. Em resumo, os autores demonstraram que o extrato de *P. niruri* interfere com o processo de cristalização de oxalato de cálcio por reduzir seu crescimento e agregação, além de favorecer a formação de estrutura cristalina de oxalato de cálcio menos aderente. Assim, *P. niruri* pode potencialmente interferir com a patogênese

da urolitíase e pode representar uma alternativa atrativa para a prevenção da litíase urinária.

Tabela 1 – Percentuais de tamanho de cristais em urina humana com e sem administração de extrato aquoso de *Phyllanthus niruri* (adaptado de Barros et al., 2003)

Tamanho dos cristais	Controle (sem extrato)	com extrato de <i>Phyllanthus</i>
5 a 7,5 μm	52%	74% *
7,5 a 10,0 μm	25%	21%
10,0 a 15,0 μm	18%	7% *
15,0 a 30,0 μm	7%	3% *

Atividade relacionada à formação do cálculo renal – Estudos em animais: Santos (1990) realizou estudo experimental, com o modelo de cálculo vesical por oxalato de cálcio, estudando-se ratos em grupo controle e grupo tratado com chá de *P. niruri*, visando detectar possíveis alterações na bioquímica urinária e no ritmo de crescimento dos cálculos vesicais. Após 42 dias, no final do experimento, o grupo de ratos tratados apresentou elevação no volume urinário e na creatinina, e no sódio urinário, além de uma redução significativa no crescimento do cálculo vesical. Segundo o autor, estes resultados reforçam a possibilidade do chá interferir no crescimento devido ao aumento de prováveis inibidores da litogênese na urina. Freitas e colaboradores (2002) investigaram se o efeito protetor do *P. niruri* pode ser mediado pela sua influência sobre a excreção de inibidores endógenos da litogênese, como citrato, magnésio e glicosaminoglicanos (GAGs). O efeito da administração crônica (42 dias) de *P. niruri* (1,25 mg/mL/dia) foi avaliado em ratos utilizando um modelo de urolitíase induzido pela introdução de pastilhas de oxalato de cálcio na bexiga de ratos adultos. Amostras de plasma e urina foram coletadas após 42 dias de tratamento para análise bioquímica e a determinação da excreção urinária de citrato, magnésio e GAGs. Os animais foram, então, sacrificados e os cálculos foram analisados. O número médio de cálculos, incluindo a matriz e o satélite do grupo tratado com água, foi 12



por animal, enquanto no grupo tratado com *P. niruri* foi significativamente menor, de 3 por animal. Alguns animais (três de 22) não apresentaram cálculo e tinham eliminado até mesmo a pastilha de oxalato de cálcio inicialmente introduzida na bexiga, sugerindo que o extrato de *P. niruri* induziu considerável proteção contra crescimento de cálculos (matriz e satélite) comparado com o grupo não tratado. O peso final do cálculo (matriz + satélite) foi significativamente menor no grupo tratado que no grupo não tratado. A excreção urinária de sódio, potássio, cálcio e ácido úrico foi similar entre ambos os grupos. As concentrações plasmáticas de sódio, potássio, magnésio, ácido úrico e oxalato também foram similares; porém a concentração de cálcio foi menor no grupo tratado com o extrato. A excreção urinária de inibidores magnésio e de citrato não foi afetada pelo tratamento; porém a concentração de GAGs na urina foi surpreendentemente mais alta no grupo que recebeu água. Por outro lado, a análise do conteúdo total de GAGs incorporados ao cálculo mostrou quantidades similares em ambos os grupos; porém, quando os valores foram corrigidos pelo peso do cálculo, a quantidade relativa de GAGs foi significativamente mais alta no grupo tratado com *P. niruri*. O conteúdo de GAGs mais elevado nos cálculos do grupo tratado com o extrato sugere que *P. niruri* reduziu a deposição de partículas cristalinas mas não interferiu com a adsorção de GAGs nos cálculos, produzindo cálculos muito mais fáceis de dissolver que aqueles dos animais não tratados. Barros e cols. (2006) avaliaram o efeito do tratamento com *P. niruri* simultaneamente ou 30 dias após a introdução de pastilhas de oxalato de cálcio na bexiga de ratos, avaliando, entre outros parâmetros, a constituição mineral e a composição química de cálculos formados com e sem tratamento com *P. niruri*. O tratamento com extrato de *P. niruri* (5 mg/rato/dia) foi iniciado imediatamente ou 30 dias após a introdução das pastilhas de oxalato de cálcio e, assim, na presença de cálculo pré-formado. Os animais foram sacrificados 50 ou 70 dias após a realização da cirurgia. Os cálculos resultantes foram pesados e analisados. O tratamento precoce com *P. niruri* reduziu significativamente o número (75%) e o peso (65%) do cálculo que frequentemente exibiu um material similar à matriz em sua superfície, comparado ao grupo

não tratado, indicando um potencial efeito profilático do extrato. Os dados sugerem que *P. niruri* pode ter um potencial efeito inibitório sobre o desenvolvimento de cálculo urinário, provavelmente por impedir a deposição de material cristalino sobre a pastilha de oxalato de cálcio. Em contraste, o tratamento tardio com *P. niruri* na presença de cálculos pré-formados, não preveniu o crescimento adicional dos cálculos, porém causou uma expressiva modificação em sua aparência e textura. Os cálculos de animais tratados com *P. niruri* têm uma superfície homogênea mais lisa comparada à forma espiculada e de aspecto mais rígido dos cálculos do grupo não tratado. Os cálculos obtidos de animais tratados exibiram uma deposição de cristais anômala, com um preenchimento dos espaços entre as espículas, resultando em uma superfície mais homogênea e compacta. *P. niruri* interfere com a organização espacial dos cristais precipitados, provavelmente interferindo no processo de biomineralização por promover uma interação diferente entre o cristal e as macromoléculas da matriz orgânica. É bem aceito que essa interação controla a nucleação, tamanho, morfologia, estrutura e taxa de crescimento dos cristais. Segundo os autores, esses resultados sugerem que *P. niruri* pode ter potencial terapêutico, uma vez que foi capaz de modificar a forma e textura do cálculo para uma forma mais lisa e provavelmente mais frágil, que poderia contribuir para eliminação e/ou dissolução do cálculo. Portanto, os resultados obtidos no presente estudo sugerem que *P. niruri* pode ter aplicação terapêutica em pacientes que já apresentam cálculo renal, além de ter um papel profilático em indivíduos que apresentam alto risco, porém ainda não desenvolveram cálculos renais.

Atividade analgésica

Santos e cols. (1994; 1995), utilizando vários modelos de dor em ratos, demonstraram que *P. niruri*, além de outras espécies, exibe potentes propriedades analgésicas contra dor neurogênica e inflamatória, e que os mecanismos responsáveis pela ação antinociceptiva não estão relacionados com ação depressora central, inibição da síntese de prostaglandinas, liberação de opióides ou glucocorticóides endógenos, interação com receptores serotoninérgicos ou alfa adrenérgicos, ou interação com a via L-arginina óxido nítrico.



Atividade antiespasmódica

O alcalóide *phyllantimida*, presente em *P. niruri*, revelou uma atividade miorelaxante e antiespasmódica comparável à papaverina, o que permitiria facilitar a eliminação de cálculos encravados no ureter (ALONSO, 1998). Calixto e cols. (1998) afirmam que os extratos obtidos de folhas, caules e raízes de *P. niruri* possuem propriedades antiespasmódicas, quando avaliados em diversos modelos biológicos de musculatura lisa (íleo de cobaia, bexiga urinária de cobaia, útero de ratas, ureter e musculatura lisa vascular de cachorros). Esse efeito foi mais expressivo com o extrato preparado à base de éter como solvente. Os autores sugeriram que a eliminação dos cálculos renais com a infusão de folhas de *P. niruri* (classificada pelos autores como *P. sellowianus*) se deve a uma ação antiespasmódica (GILBERT et al., 2005). Em outro aspecto, Bagalkotkar e cols. (2006), numa revisão específica sobre as propriedades farmacológicas de *P. niruri*, afirmam que os efeitos antiespasmódicos podem ser atribuídos também à presença nessa espécie de compostos flavonoídicos tais como quercetina, e alcalóides do tipo norsecurinina.

Efeitos sobre os níveis de ácido úrico

Embora com poucos estudos específicos, esta ação encontra expressiva base tradicional, conforme relatado por Simões e cols. (1995), Lopes (1997), Matos e Lopes (2004), Matos (2002), Souza e cols. (1991), bem como no parecer final do programa PPPM da Ceme (Brasil, 2006). Nesse sentido, citam-se os estudos de Murugaiyah e Chan (2006), os quais investigaram os potenciais efeitos antihiperuricêmicos de *P. niruri*, particularmente das lignanas presentes em suas folhas. Em seu estudo preliminar, esses autores verificaram que o extrato metanólico de *P. niruri* diminui os níveis de ácido úrico no plasma de ratos hiperuricêmicos, porém não atua em ratos normais. Esse estudo incluiu o fracionamento do extrato metanólico, quando se obteve fração menos polar que exibiu a maior redução do ácido úrico plasmático. Este efeito foi atribuído às lignanas filantina, hipofilantina e filtetralina, as quais revertem os níveis plasmáticos de ácido úrico em animais hiperuricêmicos aos níveis normais de maneira dose-dependente e de forma comparável a fármacos clinicamente utilizados no tratamento de tais condições.

Outros efeitos

Segundo Cunha e cols. (1997; 2000), *P. niruri* induz diurese, natriurese e caliurese com dose de 50 mg/kg; também promove caliurese dissociada da diurese e da natriurese em ratos acordados, sugerindo uma maior secreção de potássio no ducto coletor, a qual pode ser atribuída ao trocador K+H+ATPase pelo maior pH urinário dos animais experimentais (CHAVES et al., 2002). Baratelli e cols. (2001) demonstraram que extratos de *P. niruri* foram ativos frente a 26 cepas de *Staphylococcus aureus*, incluindo aquelas sensíveis e resistentes à metilina, podendo representar uma nova opção na terapêutica de infecções estafilocócicas. Segundo Matos et al. (2004), em testes realizados com material proveniente de *P. niruri*, a geraniina mostrou ser inibidora da ECA (enzima conversora de angiotensina), enzima que desenvolve um importante papel na regulação da pressão arterial. Os mesmos autores relatam que o uso de espécies de *Phyllanthus* é apoiado cientificamente por suas atividades espasmolítica, analgésica, antivirótica e antihepatotóxica. *P. niruri* também apresenta efeitos hepatoprotetores em modelos animais de intoxicação alcoólica, conforme comprovam Agrawal e cols. (1986), utilizando o extrato alcoólico a 50% de folhas e raízes, no modelo de hepatotoxicidade em ratos. Iqbal e cols. (2007) demonstram o efeito hepatoprotetor em modelo de agressão induzido por paracetamol, empregando um extrato n-hexano da planta. Chatterjee e Sil (2007), também obtêm resultados positivos, ao empregar o extrato aquoso da planta, no modelo agressor empregando nimesulida, quando associam tal ação a um provável efeito antioxidante da espécie. *Phyllanthus niruri* é também mundialmente reconhecida como apresentando potencial efeito sobre vírus da hepatite B, conforme estudos de Venkateswaran e cols. (1987). Tais estudos foram objeto de depósitos de patentes por empresas americanas (MATOS, 2002).

Resumo da atividade farmacodinâmica

Os efeitos benéficos do quebra-pedra ao tratamento e prevenção de urolitíase podem ser resumidos pelos seguintes mecanismos de ação:

- 1) Inibição da endocitose de oxalato de cálcio pelas células tubulares renais, interferindo na formação de cálculos renais (CAMPOS; SCHOR, 1999).



- 2) Inibição do crescimento e da agregação de cristais de oxalato de cálcio, facilitando sua eliminação (BARROS et al., 2003; 2006; SANTOS, 1990; FREITAS et al., 2002). Algumas hipóteses sobre a capacidade de *P. niruri* em prevenir o crescimento da parte cristalina dos cálculos (sem interferir com a adsorção de GAGs - matriz proteica) são: neutralização de cargas negativas de GAGs reduzindo o pólo negativo para progressiva deposição de cátions; componentes ativos poderiam quelar e/ou competir com cálcio pelos sítios de ligação na superfície do cristal; efeito sobre outras proteínas, como nefrocalcina e osteopoetina, com potencial para modular cristalização, agregação e crescimento de cálculos.
- 3) Alteração na morfologia e textura dos cálculos renais, facilitando sua eliminação (BARROS et al., 2006).
- 4) Atividade analgésica: atividade antinoceptiva potente e duradoura demonstrada em diversos modelos de dor (SANTOS et al., 1994; SANTOS et al., 1995).
- 5) Atividade antiespasmódica devido à inibição da contração da musculatura lisa do ureter, propiciando uma facilitação na eliminação de cálculos renais (ALONSO, 1998; GILBERT et al., 2005; Santos, 1990; CALIXTO et al., 1998).

Todas essas hipóteses, além dos mecanismos já comprovados, seja como eventos individuais ou simultâneos, são importantes no desenvolvimento da urolitíase e, portanto de seu controle.

Estudos clínicos

No modelo crônico utilizando *P. niruri* (chá preparado com o pó da planta, em 500 mL de água, para consumo durante o dia), na dose de 20g/dia, por um período de três meses, em pacientes portadores de calculose renal confirmada através de estudo radiológico, Santos (1990) observou que, durante o acompanhamento ambulatorial, ocorreu uma maior eliminação de cálculos renais nestes pacientes, em comparação aos pacientes que utilizaram chá de sapé como controle, com diferença estatisticamente significativa. Segundo o autor, esse fato pode ser decorrente da sua provável ação sobre musculatura lisa, facilitando a eliminação de cálculos, ou devido a sua ação sobre a superfície, interagindo com prováveis inibidores e/ou com o cristal já

formado, permitindo a sua fragmentação e eliminação. Em outro estudo, Nishiura e colaboradores (2004) avaliaram o efeito de *P. niruri* sobre a excreção urinária de promotores e inibidores de litogênese em pacientes formadores de cálculos de cálcio. Em estudo prospectivo, foram avaliados os parâmetros bioquímicos urinários de 24 h, em 69 pacientes formadores de cálculos de cálcio, randomizados para tomar *P. niruri* (cápsulas de 450 mg de extrato aquoso 2% liofilizado) ou placebo, três vezes ao dia, durante 3 meses (a dose diária total foi definida arbitrariamente, sendo aproximadamente 15 vezes menor que a dose empregada em estudos toxicológicos prévios). Foram determinados os níveis basais e ao final do estudo, no sangue, de cálcio, ácido úrico, sódio e potássio e creatinina, e, em urina de 24 h, de cálcio, ácido úrico, citrato, magnésio, oxalato, sódio e potássio. Análises subseqüentes foram realizadas nos pacientes classificados de acordo com a presença de distúrbios metabólicos (hipercalcúria, hiperuricosúria, hiperossalúria, hipocitraturia e hipomagnesiúria), incluindo a ultrassonografia do trato urinário antes e ao final do estudo, para detectar o número e tamanho do cálculo. Não houve diferenças significativas nos parâmetros bioquímicos séricos após administração de *P. niruri* ou placebo. Também não houve diferença significativa nos parâmetros bioquímicos urinários, exceto por uma leve, mas significativa, diminuição na média de magnésio urinário após administração de *P. niruri*, que ocorreu dentro dos limites normais.

Apesar da falta de diferença estatística entre os parâmetros médios induzidos por *P. niruri*, quando os pacientes foram classificados de acordo com suas anormalidades metabólicas, uma diferença significativa foi encontrada em pacientes com hipercalcúria, os quais exibiram níveis mais baixos de cálcio urinário após *P. niruri* ($4,8 \pm 1,1$ vs $3,4 \pm 1,1$ mg/kg/24h). Não houve diferença nos níveis de cálcio urinário em paciente não-hipercalcúricos, nem em pacientes que receberam placebo. O número de cálculos e o tamanho dos cálculos, observados por ultrassonografia, não foram modificados pelo *P. niruri* nem pelo placebo. Como conclusão, todos os pacientes que apresentavam hipercalcúria tiveram os níveis de cálcio urinário normalizados após a administração de *P. niruri*, demonstrando um potencial efeito benéfico de *P.*



niruri sobre hipercalciúria, um importante fator de risco para formação de cálculos. Porém, segundo os autores, estudos adicionais seriam necessários para definir se essas modificações bioquímicas poderiam ser traduzidas em benefício clínico.

Célia e cols. (2005) avaliaram os efeitos de um produto elaborado a partir de *P. niruri* (Uriston®) após terapia de ondas de choque (litotripsia). De janeiro de 2003 a maio de 2004 foram avaliados 118 pacientes com cálculos renais compostos por oxalato de cálcio (tamanho médio 9,94 mm ; faixa de 4-25 mm) e de localizações diversas (20 calicial alta; 17 calicial média; 41 calicial baixa; 40 região piélica). Os pacientes receberam sessões simples (2000 pulsos) de um equipamento Dornier Lithotripter S., com avaliação posterior dos cálculos por ultrassom e Raio-X. Após o tratamento, 61% dos pacientes (72) receberam apenas medicamentos analgésicos (grupo A); no grupo tratado 39% dos pacientes (46) receberam o produto Uriston (2 g/dia – sem especificação do extrato e sua padronização) para auto-administração diária pelo período de 3 meses (grupo B). Não havia diferenças entre o tamanho dos cálculos entre os dois grupos. A avaliação foi realizada após 30, 90 e 180 dias por meio de ultrassom, e a condição livre de cálculos foi definida como eliminação completa ou presença de fragmentos residuais menores que 3 mm. A taxa de cálculo-livre, 6 meses após a litotripsia, foi de 80% no grupo A e de 97% no grupo B ($p = 0,000$); condição livre de cálculos foi de 33,3% e de 63,8% no grupo A no 1º e 3º mês de seguimento respectivamente, e de 34,7% e 73,9% no grupo B nesses mesmos períodos ($p = 0,75$; $p = 0,01$ respectivamente). A necessidade de re-tratamento para o grupo A foi de 3,8% e de 30,4% no grupo B ($p = 0,055$). Em relação aos cálculos de localização calicial baixa (41 cálculos), a taxa livre de cálculos foi de 64,28% no controle versus 94,1% no grupo tratado ($p = 0,000$). Não foram relatados efeitos colaterais nem em relação ao procedimento nem ao tratamento com *Phyllanthus niruri*. Os autores concluíram que a auto-administração do produto (Uriston) resultou num aumento na taxa livre de cálculos e numa menor porcentagem de necessidade de re-tratamentos. A eficácia e a absoluta falta de efeitos colaterais torna essa terapia passível de melhorar a eficácia do tratamento de cálculos renais com litotripsia. Em outra pu-

blicação do mesmo grupo e com emprego exatamente da mesma metodologia, Micali e cols. (2006) avaliaram a eficácia de *P. niruri* após tratamento com litotripsia por ondas de choque para cálculo renal. Os pesquisadores avaliaram, prospectivamente, 150 pacientes com cálculos renais que receberam 1 a 3 sessões de litotripsia por ondas de choque. Após isso, 78 dos 150 pacientes receberam terapia com especialidade farmacêutica contendo *P. niruri* (2 g/dia) por, pelo menos, três meses. Os pacientes restantes foram utilizados como grupo controle. Não havia diferença significativa no tamanho dos cálculos entre os dois grupos. Os pacientes foram avaliados após 30, 60, 90 e 180 dias, através de exames de raio-X e ultrassonografia. A taxa de cálculo-livre (ausência de qualquer cálculo ou fragmento residual com menos de 3 mm) foi de 93,5% no grupo tratado e 83,3% no grupo não tratado, ao final do seguimento (180 dias). Para cálculos de localização calicial baixa (56 pacientes), a taxa foi de 93,7% no grupo tratado e 70,8% no grupo não tratado. A necessidade de re-tratamento para o grupo tratado foi de 39,7% e no grupo controle foi de 43,3%. A redução do risco relativo de falha do tratamento por litotripsia foi de 10,3% no grupo todo e de 33% nos pacientes portando cálculos de localização calicial baixa. Não foram observados efeitos adversos com litotripsia ou com tratamento com *P. niruri*. Segundo os autores, a administração regular de *P. niruri* após o tratamento por litotripsia para cálculo renal resulta em um aumento da taxa cálculo-livre que é significativa para localização calicial baixa (situação em que a eliminação de fragmentos é reduzida, com conseqüente recristalização). Sua eficácia e a absoluta ausência de efeitos adversos tornam a terapia com *P. niruri* apropriada para melhorar os resultados após tratamento por litotripsia para cálculos de localização baixa.

Considerações Finais: Potencial para Fitomedicamento

O registro de um produto fitoterápico à base de “quebra-pedra” pode ser considerado potencial nos termos da legislação em vigor, pois a RDC 14 (Brasil, 2010a), em seu artigo 16, permite a busca de pontuação em literatura. Assim, a espécie em questão apresenta a seguinte pontuação nos termos da Instrução Normativa 5 (BRASIL, 2010 b):



- a) Grupo B (2 pontos)
Gilbert et al., 2005 = 2 pontos;
- b) Grupo C (1 ponto)
CEME, 2006; Lorenzi e Matos, 2008; Gupta, 1995; Souza et al., 2004; Alonso, 2008 = 5 pontos;
- c) Meio ponto a cada inclusão em publicação técnico científica indexada, brasileira e/ou internacional, que contenha informações relativas à segurança de uso e às indicações terapêuticas propostas

Listam-se a seguir, sem pretender esgotar as possibilidades, as seguintes referências constantes do levantamento, correspondendo a:

livros textos e gerais de fitoterapia	9
livros e artigos de fitoterapia pública	8
sobre fitoquímica	2
sobre controle de qualidade	7
sobre toxicologia pré-clínica	4
sobre farmacologia pré-clínica	17
sobre clínica	4
outros (revisões, livro CEME)	3
total de referências anexadas	54 (27 pontos)

Portanto, apesar desse volume substancial de literatura, para a certeza da obtenção dos efeitos terapêuticos e com base nas deficiências das pesquisas realizadas até o momento, sugere-se envidar esforços para a complementação das informações, a partir da realização dos seguintes estudos:

Preparação de um extrato padronizado de *P. niruri*, com determinação quali e quantitativa dos ativos presentes na droga vegetal e no extrato resultante. Conforme farmacopéia brasileira, essa padronização pode ser feita em taninos totais e em ácido gálico. Vale destacar que por serem especificações farmacopêicas, sua validação é facilitada em relação ao uso de outra classe ou marcador não farmacopêico. No entanto, o emprego de um determinado marcador em particular, por exemplo, a lignana filantina, daria maior precisão e expressão técnica ao extrato e produto desenvolvido.

Reprodução de pelo menos um teste farmacológico pré-clínico de eficácia, o qual demonstre a correlação

dos dados anteriormente publicados com decoctos e com este novo extrato padronizado. Pode-se selecionar algum dos modelos pré-clínicos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, de curta duração e que evidenciem os efeitos de interesse de forma quantitativa.

Realização de um novo estudo clínico empregando-se o extrato padronizado, selecionando-se adequadamente os pacientes e determinando-se efetivamente os alvos clínicos e condições de tratamento, isto é, se com foco preventivo na ocorrência de cálculos renais ou como auxiliar no processo de eliminação quando diagnosticado. Também a questão da eliminação de ácido úrico mereceria uma investigação específica.

Visando-se minimizar os erros e contradições futuras, sugere-se uma discussão prévia com a ANVISA de modo a permitir interação dos técnicos daquela agência em relação a esses passos teoricamente faltantes para o grau adequado em termos regulatórios. Tais estudos, se realizados objetivamente, poderiam ocorrer paralelamente, conduzindo à complementação dos dados em relação ao volume tradicional já existente, para permitir o registro efetivo de um fitomedicamento para litíase renal, de extrema utilidade e importância para todos os pacientes envolvidos nesse tipo de patologia. Por fim, é útil a menção dos estudos clínicos de Célia e cols. (2005) e Micalli e cols. (2006), da Divisão de Urologia da Universidade de Modena e Departamento de Clínica Médica e Biotecnologia Aplicada da Universidade de Bolonha, Itália, que já apresentam o produto inclusive com seu nome comercial, Uriston®, o que estimula pensar que tal desenvolvimento está a passos largos, com resultados positivos, demonstrando mais ainda a necessidade de um esforço concentrado brasileiro de modo a salvaguardar os dados farmacológicos e clínicos já obtidos e gerar um produto nacional.

Referências

AGRAWAL, S.S.; GARG, A.; AGRAWAL, S. Screening of *Phyllanthus niruri* Linn. and *Ricinus communis* Linn. on alcohol-induced liver cell damage in non-hepatectomized and partially hepatectomized rats. *Indian Journal of Pharmacology*, v.18, n.14, p.211-214, 1986.



- ALCOVER, C.S.G.; SOUZA, J.R.P. Plantas medicinais: uma alternativa para comunidades carentes. I Congresso Sul Brasileiro de Plantas Medicinais, UEM, Maringá, Livro de Resumos, 1999.
- ALONSO, J.R. Tratado de fitomedicina bases clínicas y farmacológicas. Ed. ISIS, Buenos Aires, 1998, 1039 p.
- BAGALKOTKAR, G.; SAGINEEDU, S.R.; SAAD, M.S.; STANSLAS, J. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.58, p.1559-1170, 2006.
- BARATELLI TG, FREITAS CBL, MACHADO TB, LEAL ICR, SILVA MG, SANTIAGO, LJM, SANTOS KRN, KUSTER RM. Avaliação do potencial antimicrobiano dos extratos hexânico e acetato de etila de *Phyllanthus tenellus* e *Phyllanthus niruri* frente a bactérias hospitalares. V Jornada Paulista de Plantas Medicinais, UNESP, Botucatu, Anais do Congresso, 2001.
- BARBOSA, K. Há indícios de que chá de quebra-pedra seja eficaz para litíase renal. *Fitomedicina Científica*, v.6, n.44, p.86-88, 2006.
- BARROS, F.R.N.; ALBUQUERQUE, I.L. Substâncias e medicamentos abortivos utilizados por adolescentes em unidade secundária de saúde. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde (Fortaleza)*, n.4, v.18, , p.177-184, 2005. Disponível em www.sumarios.org/pdfs/243_339.pdf
- BARROS, M.E.; LIMA, R.; MERCURI, L.P.; MATOS, J.R.; SCHOR, N.; BOIM, M.A. Effect of extract of *Phyllanthus niruri* on crystal deposition in experimental urolithiasis. *Urological Research*, v.34, p.351-357, 2006.
- BARROS, M.E.; SCHOR, N.; BOIM, M.A. Efficacy of an aqueous extract from *Phyllanthus niruri* on calcium oxalate crystallization in vitro. *Urological Research*, v.30, p.374-379, 2003.
- BRASIL. A fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da Central de Medicamentos. Ministério da Saúde, Brasília, 2006.
- BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 4ª ed., tomo. 3, ed. Atheneu, São Paulo, 2003.
- CALIXTO, J.B.; SANTOS, A.R.S.; CECHINEL-FILHO, V.C.; YUNES, R.A. A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology and therapeutic potential. *Medicinal Research Reviews*, v.18, n.4, p.225-258, 1998.
- CAMPOS, A.H.; SCHOR, N. *Phyllanthus niruri* inhibits calcium oxalate endocytosis by renal tubular cells: its role in urolithiasis. *Nephron*, v.81, p.393-397, 1999.
- CELIA, A.; MICALI, S.; SIGHINOLFI, M. GRANDE, M.; DI PIETRO, C.; DE STEFANI, S.; BIANCHI G. May *Phyllanthus niruri* (Uriston) affect the efficacy of ESWL in renal stones? A prospective, randomized, short term study. EAU 2005. Abstracts nº 178. Disponível em www.urotoday.com. Acesso: 06/08/2008.
- CHATTERJEE, M.; SIL, P.C. Protective role of *Phyllanthus niruri* against nimesulide induced hepatic damage. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, v.22, n.1, p.109-116, 2007.
- CHAVES, C.C.; CUNHA, A.M.F.; CRUZ, G.M.C.; OLIVEIRA, D.V. O *Phyllanthus niruri* L. induz calíuresse dissociada da diurese e da natriuresse em ratos acordados. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.12(supl.), p.2-4, 2002.
- CUNHA, A.M.F.; CRUZ, G.M.C.; OLIVEIRA, D.V.; CHAVES, C.C. O *P. niruri* L. induz calíuresse dissociada da diurese e da natriuresse em ratos acordados. XVI Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Recife, UFPE, Livro de Resumos, 2000.
- CUNHA, A.M.F.; DE SOUZA, J.D.F.; CHAVES, C.C. Diurese, natriuresse e calíuresse com 50 mg/kg do extrato bruto (EB) de *Phyllanthus niruri* L. (quebra-pedra) em ratos acordados. III Jornada Paulista de Plantas Medicinais. Unicamp, Campinas. Livro de Resumos, 1997.
- DE SOUZA, T.P.; HOLZSCHUH, M.H.; LIONÇO, M.I.; GONZÁLEZ, G.; PETROVICK, P.R. Validation of a LC method for the analysis of phenolic compounds from aqueous extract of *Phyllanthus niruri* aerial parts. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.30, p.351-356, 2002.



- FERNANDES, J.M. Plantas medicinais com potencial tóxico: 'mato que mata'. Disponível em: www.revistaeea.org/artigo.php?idartigo=538&class=19. Acesso: 06/08/2008.
- FONSECA, M.D. Farmácia Verde. Empresa Baiana de Desenvolvimento Agrícola. Salvador, 2000.
- FREITAS, A.M.; SCHOR, N.; BOIM, M.A. The effect of Phyllanthus niruri on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *BJU International*, v.89, p.829-834, 2002.
- GILBERT, B.; FERREIRA, J.L.P.; ALVES, L.F. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Ed. Abifito, Curitiba, 2005.
- GUERRA, M.P.; NODARI, R.O. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. Farmacognosia: da planta ao medicamento, 5ªed, UFRGS/UFSC, Porto Alegre, 2003.
- GUPTA, M.P. 270 plantas medicinales iberoamericanas. Convenio Andres Bello / Cytel, Santafé de Bogotá, 1995.
- HOEHNE, F.C. O que vendem os herbanários da cidade de S. Paulo. Casa Duprat, São Paulo, 1920.
- IQBAL, M.J.; DEWAN, F.Z.; CHOWDHURY, S.A.R.; MAMUN, M.I.R.; MOSHIUZZAMAN, M.; BEGUM, M. Pré-treatment by n-hexane extract of Phyllanthus niruri can alleviate paracetamol-induced damage of the rat liver. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, v.: p.43-48, 2007.
- LOPES, A.M.V. Plantas usadas na medicina popular do Rio Grande do Sul. Ed. Infograph, Santa Maria, 1997.
- MARTINS, L.R.R.; CASS, Q.B.; PEREIRA FILHO, E.D. Construção de um modelo de classificação de espécies vegetais do gênero Phyllanthus por CLAE-DAD. XXX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química-SBQ, Águas de Lindóia, Livro de Resumos, 2007. Disponível em: <https://sec.s bq.org.br/cdrom/30ra/resumos/T0223-1.pdf>
- MATOS, F.J.A. (org). Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais brasileiras. Editora UFC, Fortaleza, 2004.
- MATOS, F.J.A.; LOPES, A.E.C. Guia fitoterápico. Prefeitura Municipal – Programa Farmácias Vivas, Fortaleza, 2004.
- MATOS, F.J.A.; VIANA, G.S.B.; BANDEIRA, M.A.M. Guia Fitoterápico, 2ª ed. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Fortaleza, 2001.
- MATOS, F.J.A. Farmácias Vivas. Ed. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2002.
- MELLINGER, C.G. Caracterização estrutural e atividade biológica de carboidratos de Phyllanthus niruri (quebra-pedra). Tese de mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.
- MICALI, S.; CÉLIA, A.; SIGHINOLFI, S.; DE STEFANI, S.; BIANCHI, G. Ruolo del Phyllanthus niruri (Uriston) come terapia adiuvante alla litotrissia extracorporea per i calcoli renali. *Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche*, v.7, n.4, 2005. Disponível em: <http://www.wichtig-publisher.com/gtnd/subs/subs%202005/subs%204%202005/07%20Micali.pdf>. Acesso em 06/08/2008.
- MICALI, S.; SIGHINOLFI, M.C.; CELIA, A.; DE STEFANI, S.; GRANDE, M.; CÍCERO, A.F.; BIANCHI, G. Can Phyllanthus niruri affect the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones? A randomized, prospective, long-term study. *The Journal of Urology*, v.176, p.1020-1022, 2006.
- MURUGAIYAH, V.; CHAN, K.L. Determination of four lignans in Phyllanthus niruri L. by a simple high-performance liquid chromatography method with fluorescence detection. *Journal of Chromatography A*, v.1154, p.198-204, 2007a.
- MURUGAIYAH, V.; CHAN, K.L. Analysis of lignans from Phyllanthus niruri L. using a simple HPLC method with fluorescence detection and its application in a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, v.852, p.138-44, 2007b.



MURUGAIYAH, V.; CHAN, K.L. Antihyperuricemic lignans from the leaves of *Phyllanthus niruri*. *Planta Medica*, v.72, p.1262-7, 2006.

NASCIMENTO, V.T.; LACERDA, E.U.; MELO, J.G.; LIMA, C.S.A.; AMORIM, E.L.C. & ALBUQUERQUE, U.P. Controle de qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados na cidade do Recife-PE: erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.) e camomila (*Matricaria recutita* L.). *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.7, n.3, p.56-64, 2005.

NISHIURA, J.L.; CAMPOS, A.H.; BOIM, M.A.; HEILBERG, I.P.; SCHOR, N. *Phyllanthus niruri* normalizes elevated urinary calcium levels in calcium stone forming (CSF) patients. *Urological Research*, v.32, p.362-366, 2004.

NWANJO, H.U. Studies on the effect of aqueous extract of *Phyllanthus niruri* leaf on plasma glucose level and some hepatospecific markers in diabetic Wistar rats. *The Internet Journal of Laboratory Medicine*, v.2, n.2, 2007.

PACIORNIK, E.F. A planta nossa de cada dia: plantas medicinais - descrição e uso. 2ªed., ed. Copygraf, Curitiba, 1990.

PIMENTEL, E. Fitoterapia em saúde pública. III Jornada Paulista de Plantas Medicinais. Unicamp, Campinas: Livro de Resumos, 1997.

SACRAMENTO, H.T.; SILVA, R.C. Plantas Medicinais. Prefeitura Municipal, Vitória, 1992.

SANTOS, A.R.S.; FILHO, V.C.; RIVALDO, N.; VIANA, A.M.; MORENO, F.N.; CAMPOS, M.M.; YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. Analgesic effects of callus culture extracts from selected species of *Phyllanthus* in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.46, p.755-759, 1994.

SANTOS, A.R.S.; CECHINEL-FILHO, V.; YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. Analysis of the mechanisms underlying the antinociceptive effect of the extracts of plants from the genus *Phyllanthus*. *General Pharmacology*, v.26, n.7, p.1499-1506, 1995.

SANTOS, D.R. Chá de quebra-pedra (*Phyllanthus niruri*) na litíase urinária em humanos e em ratos. Tese de doutorado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1990.

SANTOS, M.S.; DAOLIO, C.; FERREIRA, A.G.; FERREIRA, M.M.C.; FIGUEIRA, G.M. Uso da RMN de ¹H alidada a quimiometria no controle de qualidade do fitoterápico 'quebra-pedra'. XXIX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Águas de Lindóia, 2006. Disponível em <https://sec.s bq.org.br/cd29ra/resumos/T0824-2.pdf>

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.E.; STEHMANN, J.R. Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul. Ed. da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1995.

SOUZA, G.M.K.; RESENDE, J.H.; FEITOSA, E.; BEZERRA, A.L.; CARVALHO, E.B.; CATANHO, M.T.J.A. Influência de *Phyllanthus niruri* na determinação dos hormônios tiroideanos em ratas prenhes. XVI Latinamerican Congresso of Pharmacology, XXXII Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics and VII Interamerican Congress of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Associação Latinoamericana de Farmacologia, Abstracts, Águas de Lindóia, 2000.

THAN, N.N.; FOTSO, S.; POEGGELER, B.; HARDELAND, R.; LAATSCH, H. Niruriflavone, a new antioxidant flavone sulfonic acid from *Phyllanthus niruri*. *Zeitschrift Naturforschung*, v.61b, p.1-4, 2005.

VENKATESWARAN, P.S.; MILLMAN, I.; BLUMBERG, B.S. Effects of an extract from *Phyllanthus niruri* on hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses: In vitro and in vivo studies. *Proceedings of the National Academy of Science* v.84, p.274-278, 1987.

WENIGER, B.; ROBINEAU, L. Seminário TRAMIL 2: Investigaciones científicas y uso popular de plantas medicinales em el Caribe. Enda-Caribe/Universidad Autónoma de St. Domingo/CEDEE, Santo Domingo, 1986.

