NIDIA DENISE PUCCI

**Efeitos do *Phyllanthus niruri* em parâmetros metabólicos
de portadores de litíase urinária**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Mazzucchi

Coorientador: Dr. Giovanni Scala Marchini

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pucci, Nidia Denise

Efeitos do *Phyllanthus niruri* em parâmetros metabólicos de portadores de
litíase urinária / Nidia Denise Pucci. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.

Orientador: Eduardo Mazzucchi.

Coorientador: Giovanni Scala Marchini

Descritores: 1.*Phyllanthus niruri* 2.Urolitíase 3.Metabolismo/fisiologia
4.Plantas medicinais 5.Chá de quebra pedra 6.Cálculos urinários

USP/FM/DBD-004/17

Dedicatória

Dedico aos meus pais,

Mario Oswaldo Sylvio Pucci *(in memoriam)*

Enid Christofolletti Pucci *(in memoriam)*

Que sempre priorizaram a minha educação
e o caráter acima de tudo, reforçando que
a profissão é um dos maiores valores da vida

Ao meu marido,

Paulo Pereira pelo amor e companheirismo

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. **Eduardo Mazzucchi**, Professor Livre Docente de Urologia da FMUSP, Chefe do Setor de Endourologia e Litíase Renal da Divisão de Clínica Urológica do Instituto Central (ICHC) Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e orientador desta tese, pelo profissionalismo, orientações e incentivo à pesquisa clínica, mesmo frente às dificuldades do país.

Ao Dr. **Giovanni Scala Marchini**, Assistente Doutor do Setor de Endourologia e Litíase Renal da Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo apoio, orientações e exemplo de ética profissional.

Ao Prof. Dr. **Miguel Srougi**, Professor Titular da Divisão de Urologia do HC FMUSP, pelo apoio durante a execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. **William C. Nahas**, Professor Titular e Diretor Técnico da Divisão de Clínica Urológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Ao Prof. Dr. **Alberto Azoubel Antunes**, Chefe da Pós-Graduação da Divisão de Urologia do HC FMUSP.

A Dra. **Sabrina Thalita dos Reis** do Laboratório de Investigação Médica da Urologia da FMUSP pela amizade, apoio no projeto e exemplo como pesquisadora.

Ao Engenheiro de Alimentos **André Gonçalves Dias**, pelo incentivo inicial e pelas orientações técnicas, extensivo a toda sua equipe de farmacêuticas, que mostraram os caminhos para aquisição do *Phyllanthus niruri*.

Às Farmacêuticas do Laboratório **Weleda**, pela disponibilidade no esclarecimento das questões técnicas referentes às plantas medicinais.

Ao Laboratório **Santos Flora** pelo apoio e doação inicial da planta para o desenvolvimento do estudo.

A Dra. **Débora H. Markowics Bastos**, bióloga do Laboratório de Bromatologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

A todos os **funcionários do ambulatório** da Clínica Urológica do HC FMUSP pela disponibilidade e pelo apoio no agendamento de exames. Especialmente dedico a **Maria Nilda do Nascimento** (*in memoriam*) pela disponibilidade incondicional.

A Sra. **Maria Madalena Quintino**, pelo apoio durante a execução do estudo e pela amizade e respeito.

A Sra. **Elisa Cruz da Silva**, secretária da Pós-Graduação da Divisão de Clínica Urológica do HC FMUSP pela atenção, disponibilidade, apoio e dedicação aos alunos da pós.

Aos enfermeiros da Litotripsia **Elaine C. Barbosa Brasil e Renato A. Martins** pelo exemplo de dedicação aos pacientes, apoio e amizade.

Aos Assistentes da equipe de Endourologia do HC FMUSP, Dr. **Alexandre Danilovic**, Dr. **Arthur Henrique Brito**, Dr. **Fábio Carvalho Vicentini** e Dr. **Fábio Torricelli**, pelo respeito e apoio.

Ao enfermeiro **Carlos Eduardo de Lima**, aos médicos e funcionários do Instituto de Radiologia (INRAD) do ICHC, que muito contribuíram para a execução dos exames de imagem dos pacientes e finalização deste estudo.

A Dra. **Denise Evazian**, diretora da Divisão de Nutrição e Dietética do ICHC pelo apoio e a **todas as nutricionistas e funcionárias do ambulatório de nutrição**.

A bibliotecária **Marinalva de Souza Aragão**, da Faculdade de Medicina da USP, pelo auxílio e disponibilidade.

Aos **todos os pacientes** que participaram do estudo, em especial ao paciente Sr. **Rui Pires de Campos** (*in memoriam*), pela disponibilidade e colaboração.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente para a execução deste estudo.

E acima de tudo e de todos,

A **Deus**, pois ele acredita em mim.

Este projeto foi financiado pela **FAPESP** (Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo), sob número: 12/50031-7, realizado no período de 01/09/12 à 31/08/14.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia	2
1.2 Fatores de risco	3
1.3 Alterações metabólicas na litíase urinária	5
1.4 Terapia nutricional	7
1.5 Fitoterapia no tratamento da litíase urinária	8
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivos primários	12
2.2 Objetivos secundários	12
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
3.1 Estudos experimentais e clínicos com o uso do <i>P. niruri</i>	14
4 MATERIAIS E MÉTODOS	18
4.1 Pacientes	19
4.2 Critérios de inclusão	19
4.3 Critérios de exclusão	20
4.4 <i>Phyllanthus niruri</i>	20
4.5 Métodos	23
4.5.1 Desenho do estudo	23
4.5.2 Avaliação clínica	25
4.5.3 Avaliação metabólica	27
4.5.4 Avaliação por imagem	32
4.5.5 Administração do <i>P. niruri</i>	33
4.5.6 Monitoramento do uso do <i>P. niruri</i>	34
4.6 Análise estatística	34
4.7 Cálculo amostral	35

4.8	Ética e financiamento.....	36
4.8.1	Comissão de Ética e TCLE	36
4.8.2	Finaciamento da pesquisa	36
5	RESULTADOS	37
5.1	População do estudo	38
5.2	Dados demográficos	40
5.3	Dados clínicos.....	42
5.4	Dados da avaliação metabólica	46
5.4.1	Parâmetros séricos	46
5.4.2	Parâmetros urinários.....	48
5.5	Avaliação por imagem	51
5.6	Resultados por subgrupos de pacientes com alterações metabólicas	52
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÃO	70
8	REFERÊNCIAS	72
9	ANEXOS	85
	Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	86
	Anexo B - Projeto de Pesquisa - CAPPesq	90
	Anexo C - Termo de outorga e aceitação de auxílios	91
	APÊNDICES	92
1-	Laudo de controle de qualidade do <i>P. niruri</i> Lote SFS 210	
2-	Laudo de controle de qualidade do <i>P. niruri</i> Lote 39	
3-	Laudo de controle de qualidade do <i>P. niruri</i> Lote 40/17	
4-	Laudo de controle de qualidade do <i>P. niruri</i> Lote 1	
5-	Laudo de controle de qualidade do <i>P. niruri</i> Lote1/0510	
6-	Laudo de identificação do <i>P. niruri</i>	
7-	Laudo de controle de qualidade do <i>P. niruri</i>	
8-	Instrução de coleta de urina de 24 h sem conservantes	
9-	Instrução de coleta de urina de 24 h com conservante alcalino	
10-	Instrução de coleta de urina de 24 h com conservante ácido	
11-	Orientação sobre o preparo da infusão (chá de quebra pedra)	
12-	Registro do consumo de líquidos e das intercorrências	
13-	Número de cálculos por paciente avaliados pela ultrassonografia nas diferentes etapas do estudo	

Listas

ABREVIATURAS

ACSM	American College of Sports Medicine
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUA	Associação Americana de Urologia
et al.	e outros
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
IMC	Índice de massa corporal
LECO	Litotripsia extra corpórea
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
<i>P. niruri</i>	<i>Phyllanthus niruri</i>
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
RD	Rim direito
RDC	Resolução do Diretório Colegiado
RE	Rim esquerdo
SM	Síndrome Metabólica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USG	Ultrassonografia

SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
=	Igual
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
24 h	24 horas
a²	Altura ao quadrado
cm	Centímetro
Cr	Creatinina
g	Grama
Kg	Quilograma
Kg/m²	Quilograma por metro quadrado
m²	Metro quadrado
mEq/L	Mil equivalente por litro
mg	Miligrama
mg/dL	Miligrama por decilitro
mg/gCr.24h	Miligrama por grama de creatinina na urina em 24 h
mg/vol.24h	Miligrama por volume de urina em 24 h
mil/mm³	Mil por milímetro cúbico
ml	Mililitro
mm	Milímetro
N	Número

TABELAS

Tabela 1 -	Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC	27
Tabela 2 -	Valores de referência para dosagens séricas.....	29
Tabela 3 -	Valores de referência para eletrólitos e volume urinário de 24 h.....	31
Tabela 4 -	Valores de referência para a relação de eletrólitos por grama de creatinina (Cr) no volume de urina em 24 h.....	31
Tabela 5 -	Valores de referência para Urina I, pH urinário e urocultura ...	32
Tabela 6 -	Dados demográficos da população em estudo	40
Tabela 7 -	Doenças associadas na população estudada	41
Tabela 8 -	Medicamentos em uso pelos pacientes.....	42
Tabela 9 -	Dados antropométricos e clínicos dos pacientes estudados	43
Tabela 10 -	Sintomas relatados durante o uso do <i>P. niruri</i>	44
Tabela 11 -	Presença de dor no momento Basal, <i>P. niruri</i> e “Wash out”.....	44
Tabela 12 -	Cálculos urinários eliminados durante o consumo do <i>P. niruri</i>	45
Tabela 13 -	Parâmetros séricos dos pacientes tratados com <i>P. niruri</i>	47
Tabela 14 -	Parâmetros urinários em pacientes tratados com <i>P. niruri</i>	48
Tabela 15 -	Urina I e volume de urina em 24 h em pacientes tratados com <i>P. niruri</i>	49
Tabela 16 -	Análise da relação de eletrólitos e creatinina na urina de 24 h nos momentos Basal, <i>P. niruri</i> e “Wash out”.....	50
Tabela 17 -	Número de cálculos renais em pacientes tratados com <i>P. niruri</i>	51
Tabela 18 -	Alterações metabólicas observadas no momento Basal	52
Tabela 19 -	Alterações metabólicas na urina de 24 h nos momentos Basal, <i>P. niruri</i> e “Wash out”	53

FIGURAS

Figura 1 -	<i>P. niruri</i> in natura e infusão.....	21
Figura 2 -	<i>P. niruri</i> seco rasurado	22
Figura 3 -	Sachê do <i>P. niruri</i> com rótulo de identificação	22
Figura 4 -	Informação do rótulo do sachê do <i>P. niruri</i>	23
Figura 5 -	Desenho esquemático do estudo	24
Figura 6 -	Diagrama demonstrando a entrada e saída de pacientes do estudo	39

Resumo

Pucci ND. *Efeitos do Phyllanthus niruri em parâmetros metabólicos de portadores de litíase urinária* [Tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introdução: O *Phyllanthus niruri* (*P. niruri*) ou quebra pedra é uma planta com ação antilítogênica. No entanto, estudos clínicos nesta área ainda são escassos na literatura. O objetivo principal deste estudo foi avaliar prospectivamente os efeitos do *P. niruri* nos parâmetros metabólicos de pacientes com litíase urinária e, secundariamente, avaliar o impacto da ingestão do chá da planta na eliminação de cálculos urinários. **Material e Métodos:** Foram estudados 56 pacientes portadores de cálculos renais <10 mm. Avaliação clínica, metabólica e ultrassonográfica do trato urinário foram realizadas antes do uso do *P. niruri* (infusão de 500 ml/dia com 9 g do extrato seco da planta), após a administração deste por 15 semanas e, finalmente após 12 semanas sem o uso (período de "Wash out"). Utilizamos o teste ANOVA e o teste de Tukey para comparação entre os períodos do estudo. O nível de significância considerado foi de 5%. **Resultados:** Trinta e seis pacientes (64%) eram mulheres. A média de idade dos 56 pacientes foi $44,1 \pm 9,16$ anos. O IMC médio foi $27,2 \pm 4,4$ Kg/m². Não se observou alteração nos parâmetros antropométricos, séricos, no volume urinário ou efeitos adversos significativos durante todo o período de estudo. Houve redução da pressão arterial diastólica de $76 \pm 10,5$ para $72,5 \pm 10,5$ mmHg ($p=0,02$), quando comparado o período de uso do chá e o período de "Wash out". Aumento significativo dos valores do potássio urinário de $50,5 \pm 20,4$ para $56,2 \pm 21,8$ mEq/vol.24h ($p=0,017$); da relação magnésio/creatinina de $58 \pm 22,5$ para $69,1 \pm 28,6$ mEq/gCr.24h ($p=0,013$) e da relação potássio/creatinina, de $39,3 \pm 15,1$ para $51,3 \pm 34,7$ mEq/gCr.24h ($p=0,008$) foi observado ao final do período de uso do chá quando comparado com a avaliação inicial. O número de cálculos renais por paciente reduziu de $3,21 \pm 2,02$ para $2,02 \pm 2,07$ cálculos ($p<0,001$) após o consumo do *P. niruri* quando comparado com o momento inicial. Na avaliação inicial, 24 pacientes apresentaram hipercalciúria e hipocitratúria (42,8%), seis apresentaram hiperuricosúria (10,7%) e cinco hiperoxalúria (8,9%). Após o uso do *P. niruri*, nos pacientes portadores de hiperuricosúria houve redução de $0,77 \pm 0,22$ para $0,54 \pm 0,07$ mg/vol.24h ($p=0,0057$) no valor do ácido úrico urinário. Nos portadores de hipocitratúria, o citrato urinário aumentou de $211,8 \pm 123,7$ para $322,3 \pm 145,8$ mg/vol.24h ($p=0,0282$) e nos pacientes com hiperoxalúria houve a redução no oxalato urinário de $59,0 \pm 11,7$ para $28,8 \pm 16,0$ mg/vol.24h ($p=0,0002$). **Conclusão:** O consumo do *P. niruri* se mostrou seguro e não provocou efeitos adversos ou alterações séricas relevantes e elevou a excreção urinária de magnésio e potássio. Algumas alterações metabólicas urinárias predisponentes a formação de cálculos normalizaram em subgrupos de pacientes estudados. O consumo do *P. niruri* contribuiu na eliminação de cálculos urinários.

Descritores: *Phyllanthus niruri*; metabolismo/fisiologia; plantas medicinais; chá de quebra pedra; cálculos urinários.

Abstract

Pucci ND. *Effect of Phyllanthus niruri on metabolic parameters of patients with kidney stone disease* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: *Phyllanthus niruri* (*P. niruri*) or breake-stone is a plant commonly used to reduce stone risk, however, clinical studies on this issue are lacking. The aim of this study was to prospectively evaluate the effects of *P. niruri* in metabolic parameters of patients with kidney stones and secondarily to evaluate the impact of the plant intake in the elimination of urinary calculi. **Material and Methods:** We studied 56 patients with kidney stones <10 mm. Clinical, metabolic, and imaging studies were performed prior to *P. niruri* (tea infusion of 500 ml/day with 9 g of the dried plant extract), after 15 weeks of tea administration and finally after 12 weeks without the intake plant (wash out). ANOVA test for repeated measures and Tukey test and McNemars test for categorial variables. The significance level was set at 5%. **Results:** Thirty-six patients (64%) were female and mean age was 44.1 ± 9.16 years-old. The mean BMI was 27.2 ± 4.4 Kg/m². There was no change in anthropometric and serum parameters or urinary volume throughout the study period. There was a reduction in diastolic blood pressure from 76 ± 10.5 during the tea use to 72.5 ± 10.5 mmHg after the wash out ($p=0.02$). When the tea use period was compared to the baseline assessment, there was a significant increase in urinary potassium from 50.5 ± 20.4 to 56.2 ± 21.8 mg/24-hour ($p=0.017$), magnesium/creatinine ratio from 58 ± 22.5 to 69.1 ± 28.6 mg/gCr24-hour ($p=0.013$) and potassium/creatinine ratio from 39.3 ± 15.1 to 51.3 ± 34.7 mg/gCr24-hour ($p=0.008$). The number of kidney stones per patient decreased from 3.21 ± 2.02 to 2.02 ± 2.07 calculi ($p<0.001$) after consumption of tea compared with the initial stage. Initial evaluation showed hypercalciuria and hypocitraturia in 24 patients (42.8%), hyperuricosuria in six (10.7%) and hyperoxaluria in five cases (8.9%). In patients with hyperuricosuria there was a decrease in the amount of urinary uric acid from 0.77 ± 0.22 to 0.54 ± 0.07 mg/24-hour ($p=0.0057$). After the use of *P. niruri*, in patients with hypocitraturia, urinary citrate increased from 211.8 ± 123.7 to 322.3 ± 145.8 mg/24-hour ($p=0.0282$). In patients with hyperoxaluria there was a reduction in urinary oxalate from 59.0 ± 11.7 to 28.8 ± 16.0 mg/24-hour ($p=0.0002$). **Conclusion:** *P. niruri* intake is safe and does not cause significant adverse effects or significative serum metabolic changes. The use of the tea plant increases urinary excretion of magnesium and potassium. Some urinary metabolic changes predisposing to the formation of calculi normalized in subgroups of patients studied. The consumption of *P. niruri* contributed to the elimination of urinary calculi.

Descriptors: *Phyllanthus niruri*; metabolism/physiology; plants, medicinal; break-stone tea; urinary calculi.

1. Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

A principal fonte de informações sobre epidemiologia da litíase urinária é o estudo NHANES (*National Health and Nutrition Examination*), o qual evidenciou que a prevalência mundial (Burt; Harris, 1994) vem aumentando ao longo do tempo (Soucie et al., 1994; Tang et al., 2013). Atualmente, a prevalência global é de 8,8%, sendo 10,6% em homens e 7,1% em mulheres, mais frequente na raça branca, em indivíduos obesos e de baixa renda (Stamatelou et al., 2003).

Entretanto, estudos recentes demonstram um aumento na ocorrência de cálculos urinários entre afro-descendentes e nas mulheres (Scales et al., 2012). Este aumento deve-se provavelmente à mudança de hábitos alimentares (Robertson, 1981), dentre outros fatores. Povos asiáticos apresentam menor prevalência, aproximadamente 4,8% em homens e 3% em mulheres (Zeng; He, 2013). Na infância é de 3% de todos os casos de litíase com predominância de meninos em relação às meninas (Sas, 2011).

O aumento progressivo da litíase entre idosos tem sido observado (Curhan, 2007). Isto se deve, segundo Friedlander et al., ao aumento na supersaturação de oxalato e de fosfato de cálcio com o envelhecimento (Friedlander et al., 2014), ou ainda, redução na concentração de citrato urinário. Em idosos com antecedentes de litíase urinária estudados por

Freitas Jr., observou-se hipocitratúria em 56% dos indivíduos, comparados a 15,4% em idosos sem antecedentes de cálculo (Freitas Jr., 2011).

A litíase urinária é doença recorrente, observando-se que após cinco anos do primeiro diagnóstico, 40% dos pacientes voltam a apresentar sintomas (Sutherland, 1985; Schor; Heilberg, 2015). Desta forma, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e de seus fatores de risco é relevante para que medidas profiláticas sejam implantadas a fim de modificar a história natural da doença (Curhan et al., 2004; Martini et al., 2005).

1.2 Fatores de risco

A litíase urinária envolve fatores de risco genéticos, ambientais, metabólicos, congênitos e associados a outras doenças. Em geral, a ocorrência do cálculo urinário deriva de uma somatória de alguns dos fatores envolvidos na sua fisiopatologia (Schor; Heilberg, 2015).

Em relação à herança familiar, estudos sugerem que existe o risco de 60% na formação de cálculos quando um dos familiares apresenta a doença (Curhan et al., 1997).

Dentre os fatores ambientais de risco, destaca-se o aumento da prevalência em regiões de clima quente e no verão, normalmente relacionado à redução da diurese (Masterson et al., 2013) e do pH urinário (Soucie et al., 1996) e, ainda, em indivíduos que trabalham em ambientes com temperatura muito elevada e reduzida umidade relativa do ar (Drane et al., 2013).

Alterações anatômicas ou anomalias congênitas do aparelho urinário, da forma, do tamanho e da posição, tais como duplicidade pieloureteral, extrofia de bexiga, estenose de junção pieloureteral entre outras, ocasionam alterações hidrodinâmicas, infecções e podem induzir a formação de cálculos (Macedo Jr., 1998).

A relação entre litíase urinária e doenças crônico-degenerativas encontra-se bem estabelecida na literatura, principalmente em relação ao Diabetes Mellitus (Meydan et al., 2003), obesidade (Taylor et al., 2005), síndrome metabólica (Eckel et al., 2005), hipertensão arterial (Cappuccio, 1990; Madore et al., 1998), hiperparatireoidismo primário (Lila et al., 2012) e as dislipidemias (Tang et al., 2013).

As doenças inflamatórias, ressecções intestinais e a cirurgia bariátrica com “by-pass” intestinal podem ocasionar diarreia crônica por má absorção e insuficiência pancreática (Worcester, 2002; Evan et al., 2010), promovendo hiperoxalúria entérica e litíase urinária (Sinha et al., 2007; Matlaga, 2009).

Estudo realizado com 84.225 mulheres demonstrou que o risco de litíase foi de 31% nas sedentárias em comparação a 16% daquelas que praticavam atividade física regular, mostrando o benefício da atividade física na prevenção da litíase urinária (Sorensen et al., 2014).

Dentre os fatores nutricionais de risco para a formação de cálculos, os principais são: ingestão hídrica inferior a dois litros por dia (Borghi et al., 1996) e o consumo excessivo de proteína animal, que promove o aumento da excreção de sódio, cálcio e de ácido úrico e reduz a excreção do citrato e pH urinários (Goldfarb et al., 1988; Borghi, 2002). O excesso de sódio na

dieta também é um importante fator de risco, pois eleva a excreção urinária de cálcio e contribui para a hipocitratúria (Cirillo et al., 1997).

Quanto ao cálcio, Curhan et al. verificaram um aumento do risco de litíase quando ocorre redução do consumo diário de cálcio de 1.050 mg para 600 mg (Curhan et al., 1993).

O consumo de vitamina C acima de 2 g ao dia provoca hiperoxalúria pela metabolização do ácido ascórbico e aumento do risco na formação de cálculos (Massey et al., 2005). Já a deficiência de vitamina B6 pode promover aumento da produção de oxalato em pacientes com hiperoxalúria primária (Curhan et al., 1999).

1.3 Alterações metabólicas na litíase urinária

Dentre os principais distúrbios metabólicos implicados na gênese dos cálculos urinários não infecciosos e originados pelas alterações citadas previamente, destacam-se:

Hipercalciúria: é o distúrbio mais frequente ocorrendo em até 50% dos formadores de cálculo (Coe, 1992). Considera-se hipercalciúria valores de cálcio na urina de 24 h: ≥ 240 mg/24h em homens, ≥ 200 mg/24h em mulheres e > 4 mg/kg em crianças (Worcester, 2008). Pode ser atribuída ao aumento da absorção intestinal de cálcio, redução da sua reabsorção tubular renal ou aumento da reabsorção óssea (Pak, 1991).

Hipocitratúria: é encontrada em 20% a 60% dos pacientes e geralmente está associada a outros distúrbios metabólicos, mas também pode ocorrer de forma isolada (Curhan; Taylor, 2008). Considera-se

hipocitratúria valores de citrato urinário de 24 h inferiores a 290 mg em homens e de 320 mg em mulheres (Semins; Matlaga, 2010). Pode ser associada à acidose tubular renal distal, hipocalcemia, diarreia crônica com perda de bicarbonato nas fezes, dietas hiperprotéicas ou reduzidas em álcalis, fatores genéticos ou relacionada a efeito colateral de medicamentos (Nicar et al., 1987).

Hiperoxalúria é conceituada como a excreção de oxalato urinário ou de ácido oxálico acima de 40mg/dia na urina de 24 h (Semins; Matlaga, 2010). O risco desta alteração metabólica aumenta, dentre outros fatores, quando há uma redução no consumo de cálcio dietético (Curhan et al., 1993) ou em pacientes com diarreia crônica, em portadores de doenças inflamatórias intestinais, na ressecção ileal (Worcester, 2002; Evan et al., 2010) ou após a realização de cirurgia bariátrica na obesidade grave (Sinha et al., 2007; Matlaga et al., 2009).

A hipernatriúria é caracterizada pelo aumento da excreção de sódio urinário e provoca redução da reabsorção tubular de cálcio, com consequente hipercalcúria. Ocorre quando a excreção de sódio na urina de 24 h encontra-se acima de 150 mg/dia (Worcester, 2002) e está associada frequentemente ao elevado consumo de sódio na alimentação (Borghi et al., 2002).

A hiperuricosúria ocorre quando os valores do ácido úrico na urina de 24 h encontram-se acima de 750 mg em homens e de 600 mg em mulheres (Semins; Matlaga, 2010). Normalmente, associa-se à ingestão elevada de proteínas de origem animal na dieta (Curhan, 1997), destruição celular

massiva após quimioterapia de certos tumores (Davidson et al., 2004) ou doenças genéticas (Monico; Milliner, 2011).

Além dos distúrbios citados, as alterações do pH urinário acima ou abaixo dos valores de referência, interferem na formação de cálculos. O pH normal da urina varia entre 5,8 e 6,2, sendo que ao atingir valores inferiores à 5,5, a urina normalmente torna-se supersaturada de ácido úrico, propiciando a formação de cálculos desta substância (Semins; Matlaga, 2010). O pH acima de 6,5 de forma persistente, favorece a formação de cálculo de fosfato de cálcio e fosfato de amônio e magnésio (estruvita) (Semins; Matlaga, 2010).

Finalmente, o baixo volume de urina pode ser considerado como valores de diurese inferiores a dois litros ao dia (Worcester, 2008).

1.4 Terapia nutricional

Redução de pelo menos 50% na recorrência de cálculos urinários está demonstrada quando o tratamento clínico que inclui orientações nutricionais, mudanças de hábitos de vida e o uso de medicações são instituídos (Borghi et al., 2002; Ettinger et al., 2002; Lotan, 2009; Pearle et al., 2014).

Nos pacientes com hipercalciúria, deve-se limitar a ingestão de sódio a 2.300 mg/dia e recomenda-se o consumo de 1.000 a 1.200 mg diários de cálcio (Pearle et al., 2014).

Na hipocitratúria, recomenda-se aumentar a ingestão de frutas cítricas e legumes e limitar a de proteína animal (Pearle et al., 2014) em 0,8 g/Kg

peso corporal por dia (Worcester; Coe, 2010). A ingestão de alimentos ricos em potássio, tais como frutas e vegetais crus, reduzem a excreção urinária de ácido e aumenta a produção de citrato (Osorio; Alon, 1997; Srivastava; Alon, 2007).

Recomenda-se limitar a ingestão de alimentos ricos em oxalato na hiperoxalúria, tais como verduras verdes escuras (espinafre), nozes, tomate, chá mate e chocolate, dentre outros (Taylor; Curhan, 2007) e ainda, manter o consumo de cálcio de acordo com a recomendação para hipercalcúria (Pearle et al., 2014). Na hiperuricosúria, limitar a ingestão de proteína animal em 0,8 g de proteína/Kg/dia é recomendável.

Além da terapia nutricional indicada nas situações de alterações metabólicas, atenção especial deve ser dada à ingestão de líquidos, a qual deve ser suficiente para produzir diurese mínima de dois litros ao dia, chegando a três litros em casos específicos de pacientes com cistinúria (Borghi et al., 1996; Pearle et al., 2014).

1.5 Fitoterapia no tratamento da litíase urinária

As plantas medicinais representam uma forma de tratamento relacionada aos primórdios da medicina e fundamentada no acúmulo de informações por sucessivas gerações. Ao longo dos séculos, produtos de origem vegetal constituíram as bases para tratamento de diferentes doenças dentre elas na terapêutica da litíase urinária (Schor; Heilberg, 2015). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), até um terço da

população mundial utiliza e depende da medicina tradicional à base de plantas nos cuidados à saúde (OMS, 2002a; Bagnis et al., 2004).

O *Phyllanthus niruri* (*P. niruri*), popularmente denominado “quebra pedra” é um destes recursos naturais; apresenta baixo custo, facilidade de obtenção e baixa incidência de efeitos adversos (Campos; Schor, 1998). É mais utilizado na forma de chá ou infusão.

Embora os estudos existentes na literatura já tenham demonstrado os efeitos benéficos da utilização do *P. niruri* e seu potencial para inibir a formação de cálculos renais (Cruces et al., 2013), pesquisas científicas que avaliam o uso do mesmo na prática clínica ainda são escassas (Wang, 2000; Nishiura et al., 2004; Micali et al., 2005; Colpo et al., 2014). Desta forma, destacamos a necessidade de ampliação dos estudos clínicos relacionados aos efeitos metabólicos do *P. niruri* para obtermos mais subsídios para sua utilização segura na prática clínica.

Embora a pesquisa com o uso de plantas medicinais na litíase urinária tenha apresentado avanços, o emprego das mesmas, bem como da fitoterapia em geral, ainda é pouco difundido e inserido na prática clínica (Cruces et al., 2013). Promover o uso da fitoterapia faz parte das estratégias para a utilização das plantas medicinais no sistema de saúde, segundo Rodrigues et al. (2006).

Neste contexto, em 2002, a OMS publicou um documento propondo uma estratégia global sobre as Medicinas Tradicionais e Complementares com o objetivo de inserir políticas públicas de medicinas tradicionais nos sistemas oficiais de saúde (OMS, 2002b).

No Brasil, o Ministério da Saúde, através da Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), regulamentou o uso de plantas medicinais em 2010 (Brasil, Ministério da Saúde, 2010). Na publicação desta Resolução, encontram-se contempladas, com embasamento científico, as indicações e contra-indicações para o uso das plantas medicinais mais utilizadas pela população. Desde 2006, o Brasil possui uma Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (Brasil, Ministério da Saúde, 2006), cujo objetivo é ampliar o acesso da população a serviços e produtos destas práticas nas redes de atenção à saúde, com atuação multiprofissional e em conformidade com os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS). A fim de contemplar estas medidas na prática, as plantas medicinais podem ser oferecidas e distribuídas à população pelo SUS, na forma planta fresca (*in natura*), planta seca (droga vegetal) e ou fitoterápico manipulado ou industrializado (Rodrigues et al., 2006).

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina USP (HC FMUSP) o uso de plantas medicinais ainda não é disponibilizado e utilizado na prática clínica do atendimento à pacientes portadores de litíase urinária.

Desta forma, pelos motivos acima descritos, em somatória aos frequentes e habituais efeitos adversos observados e relacionados ao uso de medicações tradicionais utilizadas no tratamento clínico da litíase urinária e, finalmente, pelo reduzido número de estudos clínicos a seu respeito, o *Phyllanthus niruri* foi selecionado para este estudo, que teve como objetivo avaliar seus potenciais efeitos sobre os parâmetros metabólicos envolvidos na gênese da litíase urinária.

2. Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

Avaliar o efeito do *Phyllanthus niruri* nos parâmetros metabólicos de pacientes com litíase urinária.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar o impacto do uso do *Phyllanthus niruri* na eliminação de cálculos urinários.

Avaliar os potenciais efeitos adversos do *Phyllanthus niruri* durante o período do estudo.

3. Revisão Bibliográfica

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Estudos experimentais e clínicos com uso do *P. niruri*

O *P. niruri* ou “quebra pedra” é uma planta nativa do Brasil; faz parte do gênero *Euphorbiaceae*, que inclui 600 espécies (Bagalkotzar et al., 2006). Pode ser encontrado na Índia, China, África, Ásia e na América. Tem sido utilizado há 2000 anos para tratamento de cálculos renais (Kieley et al., 2008). Apresenta na sua composição substâncias tais como os taninos, terpenos, alcalóides, flavonóides (rutina, quercetina) e lignanas, que conferem ação antiinflamatória, hepatoprotetora e antioxidante (Bagalkotkar et al., 2006).

Estudos conduzidos em animais, por Campos e Schor (1999), demonstraram que o extrato seco de *P. niruri* produziu inibição da incorporação dos cristais de oxalato de cálcio pelas células renais caninas sem demonstrar efeitos tóxicos (Campos; Schor, 1999).

O extrato do *P. niruri* também apresentou efeito antihiperuricêmico por inibição *in vitro* da xantina oxidase e pelo efeito das lignanas, estas sendo as responsáveis por sua ação uricosúrica (Muragaiah; Chan, 2009).

Efeito diurético da planta foi demonstrado experimentalmente por Udupa et al., que, utilizando solução do extrato aquoso do *P. niruri* verificou aumento significativo do volume urinário, do potássio e cloro urinários em ratos após o uso do extrato (Udupa et al., 2010).

Ação antiespasmódica com relaxamento da musculatura do trato urinário foi demonstrada por Calixto et al. (1984). Esta ação foi demonstrada graças à inibição da vasoconstrição pela ação da lignana, um alcalóide presente na planta (Calixto et al., 1984).

Efeito analgésico foi demonstrado em modelos animais e em alguns estudos conduzidos por Santos et al. (Santos et al., 1994; Santos, 1995; Iizuka et al., 2006). Ainda, Iizuka et al. relataram que a substância metilbrevifolincarboxilato, presente no *P. niruri*, tem efeito vaso relaxante pela ação da inibição da norepinefrina na aorta de ratos (Iizuka et al., 2006).

O efeito da administração oral de *P. niruri* foi avaliado por Freitas et al. (2002), em modelo experimental de litíase urinária induzida pela introdução de uma semente de oxalato de cálcio na bexiga de ratos *Wistar* adultos. O *P. niruri* inibiu fortemente o crescimento da matriz e o número de novos cálculos, eliminando ou dissolvendo-os, em comparação com o grupo controle que recebeu apenas água, independentemente do citrato e do magnésio na urina, que permaneceram inalterados. O efeito notado relacionou-se à elevada incorporação de glicosaminoglicanas pelos cálculos, substâncias inibidoras da litogênese (Freitas et al., 2002).

Com resultados semelhantes, o efeito do extrato aquoso do *P. niruri* sobre a deposição de cristais de oxalato de cálcio foi estudado por Barros e Barros et al. (2002; 2006), em ratos *Wistar*. Foram introduzidos cristais de oxalato de cálcio nos animais e por 30 dias foi administrado diariamente 5 ml do extrato aquoso de *P. niruri*. O extrato da planta inibiu o crescimento, a agregação e o número dos cristais. Conclui-se que a planta possui um

potencial terapêutico, pois pode modificar o processo de precipitação dos cristais, tornando-os mais lisos e frágeis, o que contribui para a sua dissolução e eliminação (Barros, 2002; Barros et al., 2006).

Em revisão realizada por Boim et al., (2010), a utilização do *P. niruri*, em estudos *in vivo* e *in vitro*, demonstrou ação em diversos estágios da formação do cálculo urinário, reduzindo a agregação dos cristais, modificando sua estrutura e sua composição (Boim; Heilberg, 2010). Efeitos adversos renais, cardiovasculares, neurológicos ou efeitos tóxicos não foram relatados em nenhum dos estudos.

Em estudo clínico prospectivo realizado por Nishiura et al. (2004), foram analisados de forma randômica os parâmetros séricos e urinários em 69 pacientes divididos em dois grupos de estudo, um deles recebendo o *P. niruri* em pó (450 mg/dia em cápsulas, três vezes ao dia, administrada durante três meses) e um grupo placebo utilizando *Chicorium sativum*. Não foram verificadas diferenças significativas nos parâmetros séricos, urinários e de imagem pela ultrassonografia, após o uso da planta, com exceção de leve redução do cálcio em pacientes com hipercalciúria. Não foram observados efeitos tóxicos ou adversos nos pacientes (Nishiura et al., 2004).

A eficácia do uso do *P. niruri* em pacientes submetidos à litotripsia extracorpórea (LECO) por ondas de choque foi avaliada em estudo prospectivo randomizado conduzido por Micali et al. (2005), no qual um total de 150 pacientes divididos em dois grupos. O primeiro realizou LECO e recebeu o extrato do *P. niruri* (2 g/dia) por 90 dias (n=72); o segundo grupo controle, com 78 indivíduos, foi somente submetido à LECO, sem uso

adjuvante do extrato de planta após o procedimento. O estudo evidenciou uma elevação significativa ($p=0,01$) no número de pacientes livres de cálculo (94%) no grupo *P. niruri* em relação ao encontrado no grupo controle (71%) (Micali et al., 2005).

4. Materiais e Métodos

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Foram incluídos no estudo, pacientes portadores de cálculo renal em acompanhamento no ambulatório de Endourologia da Divisão de Urologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP) no período de 2012 a 2014. Todos preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme modelo do **Anexo A**.

Os pacientes foram incluídos seguindo-se os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir.

4.2 Critérios de inclusão

- Pacientes entre 18 e 60 anos de idade;
- Portadores de cálculos renais, únicos ou múltiplos, menores de 10 mm, comprovados por ultrassom ou tomografia recente (até três meses); que não seriam submetidos a procedimentos cirúrgicos durante a realização do estudo;
- Pacientes que concordaram voluntariamente em participar do estudo de acordo com o TCLE.

4.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com creatinina sérica > 2,0 mg/dL;
- Portadores de infecção urinária ou cálculos de infecção, ou em uso de antibiótico;
- Portadores de Diabetes Mellitus descompensado e/ou uso de insulina;
- Portadores de hepatopatia crônica e/ou câncer;
- Gestantes.

4.4 *Phyllanthus niruri*

O *P. niruri* foi obtido de dois laboratórios de plantas medicinais (Santos Flora® e Florien®) na forma em que é normalmente comercializado, ou seja, planta seca e desidratada, rasurada. O material utilizado no projeto não pôde ser obtido de uma única fonte, pois dependendo da safra, da produção e da época do ano, a quantidade nem sempre era suficiente para ser adquirida de um único lote ou do mesmo fornecedor. Todos os lotes da planta utilizados possuíam laudo microbiológico (**Apêndice 1 a 7**) e estavam de acordo com os parâmetros de qualidade estabelecidos para o consumo.

A quantidade utilizada da planta rasurada destinada ao preparo do chá ou infusão foi de 810 g por paciente, suficiente para o uso em um período de 12 semanas ou três meses de consumo; no total de 180 sachês por paciente. Cada sachê continha 4,5 g da planta seca rasurada. A recomendação de consumo foi de 9 g ou dois sachês ao dia, preparado

como infusão, de acordo com as recomendações preconizadas pela Resolução 10/2010 da ANVISA (Brasil, Ministério da Saúde, 2010).

A planta rasurada recebeu aplicação prévia de raios gama, antes de ser porcionada, a fim de evitar umidade ou contaminação por fungos. Após a aquisição, a planta foi porcionada e embalada por uma farmácia de manipulação (Pharmacêutica®) em sachês individuais, os quais foram devidamente lacrados e acondicionados em material impermeável e aluminizado para evitar risco de umidade. Abaixo seguem figuras do *P. niruri* *in natura* e aspecto da infusão (**Figura 1**); *P. niruri* seco rasurado (**Figura 2**) e sachê do *P. niruri* e rótulo de identificação (**Figura 3**).

Figura 1 - *P. niruri* *in natura* e infusão

Figura 2 - *P. niruri* seco rasurado

Figura 3 - Sachê do *P. niruri* e rótulo de identificação

O rótulo do sachê continha orientações da forma de preparo da infusão do *P. niruri*, prazo de validade conforme exposta na **Figura 4**.

CHÁ DE QUEBRA PEDRA (<i>P. niruri</i>)	
Modo de preparo	
Coloque uma xícara ou 250 ml de água filtrada para ferver.	
Aguarde levantar a fervura e desligue o fogo. Coloque a quantidade de 1 envelope da planta seca numa xícara e despeje a água quente. Tampe a xícara com pires e deixe abafar por 10 minutos. Coe em peneira fina. Tome quente ou frio, puro ou com algumas gotas de adoçante.	
ATENÇÃO: Não guarde o chá preparado por mais de 24 horas.	
Não deixar a embalagem em lugar úmido.	
Tomar 2 envelopes ao dia. Uso interno	
Manipulado:	Validade:
data	data
Farmacêutico responsável:	CRF:

Figura 4 - Informação do rótulo do sachê do *P. niruri*

4.5 Métodos

4.5.1 Desenho do estudo

Realizamos um ensaio clínico prospectivo em que pacientes foram orientados a consumir duas doses diárias da infusão de *P. niruri* por 15 semanas e a cada quatro semanas de uso do chá, realizamos uma semana de pausa no consumo da planta, de acordo com a Resolução de uso de plantas medicinais da ANVISA (Brasil, Ministério da Saúde, 2010). Após o término desta etapa, que compreendeu no total, 15 semanas, os pacientes

permaneceram mais 12 semanas em observação, sem consumo da planta, num período denominado de “*Wash out*”. No momento Basal e ao final de cada período, foram realizadas a avaliação clínica, laboratorial sérica e urinária e a avaliação por imagem (**Figura 5**). Portanto, os pacientes foram avaliados clínica e laboratorialmente antes, imediatamente após o período de ingestão do *P. niruri* e após finalizar o período sem o uso da planta.

Desta forma, os pacientes serviram de controle de si mesmos e cada paciente foi acompanhado por um período total de 27 semanas.

Figura 5 - Desenho esquemático do estudo

Antes de iniciar o estudo, todos os pacientes foram orientados sobre a participação no mesmo, através do TCLE (**Anexo A**) e, somente após a concordância, os pacientes foram submetidos à primeira avaliação clínica, laboratorial e de avaliação por imagem.

4.5.2 Avaliação clínica

A avaliação clínica consistiu de história clínica e exame físico direcionados, interessando, sobretudo, a área nutricional e de litíase urinária, avaliação de hábitos e antecedentes pessoais e familiares.

Foram avaliados parâmetros demográficos, clínicos, doenças, prática de exercícios, coleta de dados antropométricos, medida da pressão arterial e verificação dos medicamentos em uso, a saber:

- Idade (anos), sexo (masculino, feminino) e raça referida (branco, negro, pardo);
- Antecedente familiar de litíase urinária;
- Uso concomitante de medicações: foram verificados os medicamentos em uso pelos pacientes na consulta inicial e nas subsequentes, no decorrer do uso do chá;
- Prática de exercícios: Para avaliar se os pacientes praticavam ou não (ativos ou sedentários), utilizamos o critério do American College of Sports Medicine, que preconiza a prática de um mínimo de 150 minutos semanais de atividades moderadas, ou de sessões de pelo menos 30 minutos de exercício em cinco dias da semana, para manutenção da saúde (American College of Sports Medicine, 2011);

- Ocorrência de doenças concomitantes. Foram diagnosticados como portadores de síndrome metabólica os pacientes que apresentavam no mínimo três dos seguintes critérios: pressão arterial sistólica ≥ 130 e/ou diastólica ≥ 85 mmHg; glicemia alterada (≥ 110 mg/dL) ou diagnóstico de diabetes; HDL-colesterol < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; triglicérides ≥ 150 mg/dL (National Institute of Health, 2002) e medida da circunferência da cintura > 88 cm na mulher e > 102 cm no homem, que foi realizada com fita métrica inextensível ao nível da cicatriz umbilical (International Diabetes Federation, 2005);
- Medida da pressão arterial sistólica e diastólica e da frequência cardíaca: considerou-se pressão arterial sistólica normal com valor inferior a 140 mmHg e diastólica inferior a 90 mmHg e a frequência cardíaca variando entre o mínimo de 60 e o máximo de 90 batimentos por minuto para adultos (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010).

Antropométrica:

- Peso corporal (Kg) e altura (cm);
- Cálculo do índice de massa corporal (IMC): Foi obtido utilizando-se a equação $(\text{peso}/\text{altura}^2)$. Para a classificação do estado nutricional, segundo o IMC (WHO, 2000) foi utilizado o critério descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC

Estado nutricional	IMC (Kg/m ²)
Baixo peso	< 18,5
Eutrofia	18,5 - 24,9
Sobrepeso	25,0 - 29,9
Obesidade Grau I	30,0 - 34,9
Obesidade Grau II	35,0 - 39,9
Obesidade Grau III	≥ 40,0

FONTE: World Health Organization (WHO), 2000

Para a pesagem dos pacientes foi utilizada balança digital e para a medida da pressão arterial, aparelho digital calibrado. As medidas foram realizadas pela equipe de enfermagem devidamente treinada, pertencente do ambulatório de Urologia do HC FMUSP.

Nenhum paciente recebeu qualquer orientação dietética durante o período do estudo, mantendo seus hábitos de vida a fim de não se introduzir nova variável a ser analisada, bem como promover alteração ponderal que poderia interferir no risco de formação de cálculos.

4.5.3 Avaliação metabólica

Sérica

Foram realizadas conforme descritas a seguir:

Dosagens séricas

Hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, glicose (em jejum), ácido úrico, cálcio total e iônico, Beta HCG (somente em mulheres), colesterol total e frações, triglicérides, alanina amino transferase (ALT-TGO), aspartato amino transferase (AST-TGP), gama glutamil transpeptidase (Gama GT), amilase, bilirrubina total, direta e indireta.

Os exames séricos foram colhidos após o paciente permanecer em jejum absoluto por 12 horas. Consideram-se normais, os seguintes valores de referência para os dados séricos (Divisão de Laboratório Central HC FMUSP, 2016), para o sexo masculino e feminino, de acordo com a **Tabela 2**.

Tabela 2 - Valores de referência para dosagens séricas

Variável/unidade	Valor de referência
Hemoglobina (g/dL)	13-18/12-16*
Leucócitos (mil/mm ³)	4-11
Plaquetas (mil/mm ³)	140-450
Glicose (g/dL)	<100
Colesterol total (mg/dL)	<200
Triglicérides (mg/dL)	<150
Sódio (mEq/L)	135-145
Potássio (mEq/L)	3,5-5,0
Uréia (mg/L)	10-50
Creatinina (g/L)	0,7-1,2/0,5-0,9*
Cálcio total (mg/dL)	8,6-10,2
Cálcio iônico (mg/dL)	4,6 -5,3
Magnésio (mg/dL)	1,58-2,55
Fósforo (mg/dL)	2,7- 4,5
Ácido úrico (mg/dL)	3,4-7,0/2,4-5,7*
Bilirrubina total (mg/dL)	0,2-1,0
Aspartato amino transferase (mg/dL)	<37/<31*
Alanina amino transferase (mg/dL)	<41/<31*
Fostatase alcalina (mg/dL)	40-129/35-104*
Amilase (mg/dL)	26-100
Gama GT (U/L)	8-61/5-36*

FONTE: Divisão de Laboratório Central HC FMUSP

NOTA:* valores de referência para homens/mulheres

Gama GT: gama glutamil transpeptidase

Urinária

Dosagens na urina de 24 h

Volume total, cálcio, oxalato, citrato, ácido úrico, magnésio, sódio, potássio, creatinina, uréia e fósforo.

A coleta da urina de 24 h para a análise metabólica foi realizada em três frascos, a saber: um frasco sem conservante para dosagem de uréia e creatinina urinárias; um frasco com conservante ácido para dosagem de cálcio, magnésio, citrato, oxalato e fósforo urinários e um frasco com conservante alcalino para a dosagem de ácido úrico urinário.

Todos os pacientes foram orientados de forma verbal e por escrito para a coleta da urina de 24 h, de acordo com as instruções do Laboratório do HC FMUSP e constam no **Apêndice 8, 9 e 10**.

As dosagens séricas e urinárias foram realizadas no Laboratório da Divisão de Patologia Clínica do HC FMUSP e foram utilizados os valores de referência estabelecidos pelo Laboratório Central, dentre outros descritos na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Valores de referência para eletrólitos e volume urinário de 24 h

Variável/unidade	Valor de referência
Cálcio (mg/vol.24h)	<240/<200*
Sódio (mEq/vol.24h)	<150*
Potássio (mEq/vol.24h)	25-125
Creatinina (g/vol.24h)	1,04-2,35/0,74-1,57
Citrato (mg/vol.24h)	>290 / >320
Magnésio (mg/vol.24h)	60-210
Fósforo (mg/vol.24h)	400-1300
Ácido oxálico (mg/vol.24h)	<40**
Ácido úrico (mg/vol.24h)	<0,75/<0,6
Uréia (mg/vol.24h)	10-35
Volume de urina (ml)	>2000*

FONTE: Divisão de Laboratório Central HC FMUSP; Worcester, 2008* e Semins Matlaga, 2010**

NOTA: Valores de referência para homens/mulheres (cálcio, creatinina, citrato e ácido úrico)

Na **Tabela 4**, seguem as referências de eletrólitos na urina de 24 h em relação à creatinina sérica.

Tabela 4 - Valores de referência para a relação de eletrólitos por grama de creatinina (Cr) no volume de urina em 24 h

Variável/unidade	Valor de referência*
Sódio (mEq/gCr.24h)	23-229/26-297
Potássio (mEq/gCr.24h)	13-166/8-129
Cálcio (mg/gCr.24h)	12-224/9-328
Magnésio (mg/gCr.24h)	18-110/14-139
Fósforo (mg/gCr.24h)	54-860/105-1081

FONTE: Divisão de Laboratório Central HC FMUSP

NOTA: *Valores de referência para homens/mulheres

- Urina tipo I e urocultura

Foi realizada em uma única coleta na primeira urina da manhã. Todas as coletas foram analisadas pelo Laboratório Central do HC FMUSP e os valores de referência utilizados foram descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Valores de referência para Urina Tipo I, pH urinário e urocultura

Variável/unidade	Valor de referência
Leucócitos (Nº/campo)	Até 10
Eritrócitos (Nº/campo)	Até 3
Cristais (N)	Ausentes
Densidade	1015-1025
pH urinário	5,8-6,2*
Urocultura	Negativa

FONTE: Divisão de Laboratório Central HC FMUSP; *Semins e Matagla, 2010

4.5.4 Avaliação por imagem

- Ultrassonografia das vias urinárias

Todos os pacientes foram submetidos à ultrassonografia do trato urinário, antes, ao término do período de uso do chá e ao final do período de “*Wash out*”. Os exames foram realizados em um aparelho Philips®, modelo HD7, utilizando transdutor multifrequencial de 3,5 MHz. Os exames foram realizados por médicos do Instituto de Radiologia do HC FMUSP, sendo que os mesmos não tinham conhecimento das etapas do estudo. A variável estudada no laudo de ultrassonografia foi o número de cálculos identificados

nas imagens. A tomografia computadorizada, considerada padrão “ouro” não foi indicada em função da exposição à carga radioativa elevada em curto espaço de tempo do estudo. Em alguns casos a mesma foi realizada por motivos não relacionados ao protocolo de estudo em vigência.

4.5.5 Administração do *P. niruri*

Preparo da infusão da planta

Após passarem pela avaliação clínica, laboratorial e de imagem, os pacientes incluídos no estudo receberam, em cada consulta mensal, um pacote contendo 60 sachês da planta seca e rasurada, suficientes para trinta dias de consumo. A dose recomendada para o preparo da infusão do *P. niruri* (chá de quebra pedra) foi de um sachê de 4,5 g duas vezes ao dia (9 g/dia), preferencialmente a ser consumida pela manhã e à noite, para evitar possíveis falhas de consumo. A mesma foi orientada para ser preparada de acordo com as instruções da ANVISA para o preparo da infusão de plantas medicinais (Brasil, Ministério da Saúde, 2010). Segundo a descrição da mesma (Seção II, artigo IX da RDC 10/2010): “preparação que consiste em verter água fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado” (Brasil, Ministério da Saúde, 2010). Desta forma, mantivemos a orientação para o preparo da infusão (chá) aos pacientes do estudo, que foi realizada pela nutricionista, de forma verbal e por escrito (**Apêndice 11**), com base nas recomendações já citadas e adaptadas para o estudo, da seguinte forma: utilizar um sachê do

P. niruri para cada 250 ml de água fervente, manter a infusão em repouso, tampada por pelo menos 10 minutos e coada previamente ao consumo. Não foi recomendada a adição de açúcar para evitar aumento de calorias à bebida.

Nas consultas mensais, além de receber o extrato da planta, os pacientes foram avaliados clinicamente com objetivo de se detectar a ocorrência de eventuais efeitos adversos, sintomas, intolerâncias ou não aderência ao tratamento.

4.5.6 Monitoramento do uso do *P. niruri*

Nas consultas mensais, foi avaliado o consumo do chá e de líquidos, além de relatos de intercorrências eventuais ou sintomas, os quais foram registrados no domicílio pelos pacientes durante o consumo do *P. niruri* e entregues ao nutricionista, sendo realizados em impresso próprio (**Apêndice 12**).

4.6 Análise estatística

O programa utilizado foi o SAS Versão 9.

As variáveis contínuas foram apresentadas por médias e desvio padrão. Utilizamos o teste de análise de variância com modelos mistos (Mixed Model ANOVA), a qual leva em consideração que os pacientes foram avaliados em três momentos distintos, denominados Basal, *P. niruri* e “*Wash out*” (medidas repetidas).

Diferenças significativas entre os períodos ou momentos de avaliação foram comparadas pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. As medidas de atributo (variáveis categóricas) foram representadas por frequências e percentuais. Os diferentes momentos foram comparados através do teste de homogeneidade marginal de McNemar, o qual confronta as distribuições marginais considerando que as medidas foram realizadas nos mesmos pacientes.

Considerou-se como estatisticamente significativo o valor de p inferior a 0,05.

4.7 Cálculo amostral

Foi considerado para a realização do cálculo amostral, a variável número de cálculos urinários, de acordo com:

- Risco $\alpha \leq 5\%$ para o erro Tipo I;
- Risco $\beta \leq 20\%$ para erro tipo II;

O poder do teste foi de 80% e o Power Curve Alpha foi 0,05.

Para a obtenção de uma amostra significativa, a estimativa do cálculo amostral considerou como ideal um número total de 60 pacientes.

4.8 Ética e financiamento

4.8.1 Comissão de Ética e TCLE

Os indivíduos envolvidos neste estudo clínico foram informados sobre a natureza do mesmo, ratificando suas participações através de assinatura do TCLE **(Anexo A)**.

O estudo obteve aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPESQ) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob protocolo número 0304/11 **(Anexo B)**.

4.8.2 Financiamento da pesquisa

O estudo também foi aprovado e patrocinado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob número: FAPESP: 12/50031-7, no período de 01/09/12 à 31/08/14 **(Anexo C)**.

5. Resultados

5 RESULTADOS

5.1 População do estudo

Foram triados inicialmente 430 pacientes para avaliar os que se enquadrariam nos critérios de inclusão. Foram considerados como elegíveis para participação no estudo 75 pacientes.

Inicialmente, foi realizada uma entrevista com coleta de dados demográficos e clínicos destes pacientes e foram fornecidos os pedidos de exames séricos, urinários e de imagem. Os mesmos foram orientados sobre os procedimentos para coleta dos exames e sobre o TCLE. Após esta etapa, realizamos a avaliação dos resultados dos exames para verificar se havia algum critério de exclusão e agendamos o monitoramento mensal dos pacientes no ambulatório da Urologia a fim de dar prosseguimento às demais etapas do estudo.

A **Figura 6** demonstra o fluxo de entrada e saída dos pacientes no estudo e a amostra final, que consistiu de 56 pacientes.

População do estudo

Figura 6 - Diagrama demonstrando a entrada e saída de pacientes do estudo

5.2 Dados demográficos

Cinquenta e seis pacientes foram estudados; 36 (64,3%) eram mulheres; 52 (92,8%) eram brancos. A média de idade foi $44,1 \pm 9,16$ anos (22-58 anos) e a média do IMC foi $27,2 \pm 4,4$ Kg/m². Observamos que 30 pacientes (53,6%) possuíam antecedente familiar de cálculo e 53 pacientes (94,6%) eram sedentários. A **Tabela 6** resume as principais características da população estudada.

Tabela 6 - Dados demográficos da população em estudo

Dados	Média (DP)/N	(%)
IMC (Kg/m ²)	$27,2 \pm 4,4$	-
Baixo peso	1	1,8
Eutrofia	17	30,3
Sobrepeso	24	42,9
Obesidade	14	25
Idade (anos)	$44,1 \pm 9,1$	-
Sexo masculino	20	35,7
Sexo feminino	36	64,3
Branco	52	92,8
Mulato	2	3,6
Negro	2	3,6
Antecedente familiar	30	53,6
Sedentarismo	53	94,6

NOTA: DP=desvio padrão; IMC=índice de massa corporal.

Em relação às doenças associadas à litíase urinária, observamos que dentre os 56 pacientes estudados, 27 (48,2%) eram portadores de hipertensão arterial, 26 (46,4%) de síndrome metabólica e 14 (25%) obesidade, dentre outras, conforme dados demonstrados na **Tabela 7**.

Tabela 7 - Doenças associadas na população estudada

Doença	N	(%)
Hipertensão Arterial	27	48,2
Síndrome Metabólica	26	46,4
Obesidade	14	25,0
Artropatia	3	5,3
Gastrite	3	5,3
Diabetes Mellitus	3	5,3
Depressão	2	3,6
Doença Reumática	1	1,8

5.3 Dados Clínicos

O uso de medicamentos foi verificado em 34 pacientes (60,7%).

Os principais medicamentos utilizados continuamente pelos pacientes hipertensos foram a hidroclorotiazida, por 11 pacientes (19,6%), e o captopril ou enalapril, por oito pacientes (14,3%), dentre outros antihipertensivos e demais medicamentos, demonstrados na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Medicamentos em uso pelos pacientes

Medicamentos	N	(%)
SIM	34	60,7
NÃO	22	39,3
Hidroclorotiazida	11	19,6
Captopril/enalapril	8	14,3
Anticoncepcional	5	8,9
Alopurinol	5	8,9
Estatinas	3	5,3
Sertralina	4	7,1
Omeprazol	4	7,1
Losartana potássica	4	7,1
Varfarina	1	1,8
Prednisona	1	1,8
Atenolol	1	1,8
Amlodipina	1	1,8
Puran	1	1,8
Metformina	1	1,8
Clortalidona	1	1,8
Metildopa	1	1,8

Os resultados da **Tabela 9** demonstram a média do peso e o índice de massa corporal (IMC) ao longo das etapas do estudo. Não houve variação significativa nos parâmetros analisados.

A pressão arterial diastólica (PAD) apresentou redução significativa entre o período do *P. niruri* ($76,0 \pm 10,5$ mmHg; $p=0,02$) e “Wash out” ($72,5 \pm 10,5$ mmHg), conforme dados descritos na **Tabela 9**. Destaca-se que embora não significativo, houve um aumento da PAD no período *P. niruri*, porém em nenhum momento a PAD atingiu níveis acima dos considerados normais (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010).

Tabela 9 - Dados antropométricos e clínicos dos pacientes estudados

Variável	MÉDIA (DP)			ANOVA p	TUKEY		
	Basal	<i>P. niruri</i>	“Wash out”		Basal x <i>P. niruri</i>	Basal x “Wash out”	<i>P. niruri</i> x “Wash out”
Peso (Kg)	72,5 ± 12,1	72,5 ± 12,1	72,4 ± 12,3	0,922	0,960	0,991	0,918
IMC (Kg/m ²)	27,2 ± 4,4	27,2 ± 4,4	27,1 ± 4,5	0,886	0,885	0,932	0,993
PAS (mmHg)	124,6 ± 17,9	124,6 ± 16,0	120,7 ± 16,5	0,1696	1,0000	0,2212	0,2248
PAD (mmHg)	75,6 ± 11,7	76,0 ± 10,5	72,5 ± 10,5	0,0224	0,9461	0,0610	0,0286
FC (BC/min)	76,0 ± 11,3	76,9 ± 9,3	78,4 ± 10,6	0,3430	0,7344	0,3097	0,7349

NOTA: IMC=Índice de massa corporal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca; BC= batimentos cardíacos; min.= minuto; mmHg= milímetros de mercúrio

Dor abdominal foi o sintoma mais frequente durante o uso do chá, referido por 37 pacientes (66,1%), seguida por disúria em 11 pacientes (19,7%) e hematúria em 8 (14,3%) casos, dentre outros sintomas presentes em menor percentual, descritos na **Tabela 10**. Ressalta-se que os sintomas relatados não levaram à interrupção do tratamento por parte dos pacientes durante o uso do *P. niruri*.

Tabela 10 - Sintomas relatados durante o uso do *P. niruri*

Sintomas	N	(%)
Dor abdominal em cólica	37	66,1
Disúria	11	19,7
Hematúria	8	14,3
Náusea	6	10,7
Epigastralgia	6	10,7

A presença de dor em cólica foi relatada por 26 pacientes (46,4%) no decorrer do período de uso do *P. niruri*. **Tabela 11**.

Tabela 11 - Presença de dor no momento Basal, *P. niruri* e “Wash out”

Dor	Basal	<i>P. niruri</i> N (%)	“Wash out”
SIM	20 (35,7)	26 (46,4)	20 (35,7)
NÃO	36 (64,3)	30 (53,6)	36 (64,3)

NOTA: N=56

Quatro pacientes (7,1%) eliminaram seis cálculos urinários espontaneamente durante o período de tratamento. Os cálculos foram eliminados entre o 21º e o 70º dias de uso do *P. niruri*. Os dias de eliminação de cálculos bem como o número de cálculos expelidos por paciente estão resumidos na **Tabela 12**. Três dos quatro pacientes apresentaram dor durante a eliminação e necessitaram de atendimento em pronto socorro para analgesia.

Tabela 12 - Cálculos urinários eliminados durante o consumo do *P. niruri*

Paciente	Cálculos	<i>P. niruri</i>
	N	Dia de consumo
1	1	70º
2	1	30º
3	3	45º e 70º
4	1	21º

5.4 Dados da Avaliação Metabólica

5.4.1 Parâmetros séricos

Em relação aos parâmetros séricos analisados nos três momentos do estudo, somente observamos alteração da fosfatase alcalina para a qual se observou redução significativa da média, de $67,7 \pm 22,2$ mg/dL para $63,5 \pm 20,6$ mg/dL ($p=0,012$), quando comparados os momentos Basal e o momento *P. niruri*. Esta alteração observada não teve qualquer significado clínico (**Tabela 13**).

Tabela 13 - Parâmetros séricos dos pacientes tratados com *P. niruri*

Medida	MÉDIA (DP)			ANOVA P	TUKEY		
	Basal	<i>P. niruri</i>	"Wash out"		Basal x <i>P. niuri</i>	Basal x "Wash out"	<i>P. niruri</i> x "Wash out"
Glicose	95,9 ± 15,6	95,5 ± 15,5	97,3 ± 17,6	0,228	0,854	0,466	0,213
Sódio	140,6 ± 2,5	140,2 ± 2,3	140,2 ± 2,5	0,576	0,633	0,641	1,000
Potássio	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,4	0,285	0,888	0,268	0,518
Uréia	30,0 ± 7,9	29,6 ± 9,2	28,8 ± 8,1	0,538	0,935	0,518	0,740
Creatinina	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,523	0,720	0,511	0,939
Ácido Úrico	5,1 ± 1,4	5,0 ± 1,5	5,2 ± 1,7	0,212	0,524	0,757	0,188
Magnésio	1,96 ± 0,1	1,96 ± 0,1	1,96 ± 0,1	0,982	0,998	0,990	0,982
Colest. total	192,7 ± 38,1	192,0 ± 46,1	193,5 ± 38,0	0,971	0,975	0,977	1,000
Triglicérides	118,3 ± 72,2	122,2 ± 75,5	115,5 ± 80,9	0,771	0,917	0,938	0,751
Hemoglobina	14,1 ± 1,3	14,0 ± 1,2	14,1 ± 1,7	0,367	0,729	0,774	0,339
Leucócitos	6,8 ± 1,6	6,8 ± 1,9	6,73 ± 1,6	0,958	0,994	0,980	0,955
Plaquetas	247,1 ± 54,4	239,4 ± 57,5	247,8 ± 54,9	0,380	0,469	0,996	0,434
Cálcio total	9,4 ± 0,5	9,5 ± 0,5	11,0 ± 11,2	0,340	0,999	0,400	0,417
Cálcio iônico	5,1 ± 0,3	5,0 ± 0,3	5,0 ± 0,3	0,550	0,853	0,519	0,842
Fósforo	3,3 ± 0,5	3,2 ± 0,5	3,3 ± 0,5	0,709	0,690	0,876	0,950
Amilase	76,2 ± 24,4	75,9 ± 27,3	75,7 ± 23,6	0,776	0,889	0,765	0,966
Bil. total	0,5 ± 0,2	0,60 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,055	0,081	0,998	0,108
Gama GT	31,6 ± 37,7	38,0 ± 73,4	31,0 ± 27,3	0,609	0,683	0,996	0,650
Fosfat. alc.	67,7 ± 22,2	63,5 ± 20,6	67,7 ± 22,2	0,017	0,012	0,342	0,301
AAT	20,0 ± 9,0	22,8 ± 19,1	23,7 ± 19,0	0,245	0,427	0,253	0,926
AST	20,9 ± 7,2	23,9 ± 26,7	21,8 ± 15,6	0,495	0,479	0,941	0,708

NOTA: Colest=colesterol; bil.=bilirrubina; Gama GT=gama glutamil transpeptidase; fosfat.alc= fosfatase alcalina; AAT=alanina amino transferase; AST=aspartato amino transpeptidase. Unidades: mg/dL; eletrólitos (sódio e potássio): mEq/L; Hemoglobina e glicose:g/dL; Gama GT: U/L; Leucócitos: mil/mm³.

5.4.2 Parâmetros Urinários

Em relação à urina de 24 h, observou-se uma tendência de elevação do potássio urinário já durante o uso do chá, a qual finalmente se tornou significativa na comparação entre o momento Basal e o “*Wash out*”, de $47,3 \pm 16,7$ mg/vol.24h para $56,2 \pm 21,76$ mg/vol.24h ($p=0,017$). Os dados estão resumidos na **Tabela 14**.

Tabela 14 - Parâmetros urinários em pacientes tratados com *P. niruri*

Medida	MÉDIA (DP) mg/vol.24h			ANOVA p	TUKEY		
	Basal	<i>P. niruri</i>	“ <i>Wash out</i> ”		Basal x <i>P. niruri</i>	Basal x “ <i>Wash out</i> ”	<i>P. niruri</i> x “ <i>Wash out</i> ”
Cálcio	202,7 ± 116,1	211,8 ± 96,2	190,3 ± 92,6	0,401	0,849	0,675	0,371
Ác. úrico	0,5 ± 0,8	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,875	0,870	0,990	0,934
Sódio	171,6 ± 74,0	166,1 ± 78,9	182,7 ± 62,2	0,368	0,881	0,610	0,344
Uréia	20,1 ± 6,0	18,6 ± 7,7	20,9 ± 8,4	0,070	0,278	0,679	0,063
Potássio	47,0 ± 16,7	50,5 ± 20,4	56,2 ± 21,8	0,023	0,536	0,017	0,192
Citrato	379,9 ± 191,1	398,1 ± 219,0	412,8 ± 175,8	0,515	0,922	0,488	0,739
Oxalato	24,4 ± 15,5	23,9 ± 14,5	22,3 ± 9,7	0,639	0,952	0,619	0,795
Creatinina	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,672	0,682	0,773	0,989
Fósforo	755,3 ± 308,8	792,4 ± 324,6	684,9 ± 281,1	0,090	0,817	0,265	0,085
Magnésio	73,8 ± 35,4	85,6 ± 37,6	82,3 ± 37,6	0,114	0,113	0,299	0,864

Não houve diferença significativa na densidade da urina, número de eritrócitos, pH e no volume urinário de 24 h. Houve aumento significativo ($p=0,023$) do número de leucócitos na Urina I entre o momento *P. niruri* ($4,8 \pm 14,1$ mil/mm³) e o período “Wash out” ($14,0 \pm 28,0$ mil/mm), porém sem significado clínico relevante. Dados descritos na **Tabela 15**.

Tabela 15 - Urina I e volume de urina em 24 h em pacientes tratados com *P. niruri*

Medida	MÉDIA (DP)			ANOVA p	TUKEY		
	Basal	<i>P. niruri</i>	“Wash out”		Basal x <i>P. niruri</i>	Basal x “Wash out”	<i>P. niruri</i> x “Wash out”
pH urina	6,1 ± 0,9	6,0 ± 0,9	6,1 ± 0,9	0,6698	0,7916	0,9705	0,6663
Densidade	1015,4 ± 4,4	1015,1 ± 5,1	1015,4 ± 5,5	0,9084	0,9258	0,9996	0,9205
Leucócitos	12,0 ± 26,3	4,8 ± 14,1	14,0 ± 28,0	0,0206	0,0810	0,8208	0,0230
Eritrócitos	5,0 ± 14,5	5,5 ± 14,6	2,6 ± 4,6	0,4222	0,9796	0,5447	0,4428
Cristais (n)	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,3	0,1 ± 0,3	0,6310	0,7679	0,6346	0,9738
Volume (ml)	1927,0 ± 614,5	2028,8 ± 790,6	2014,7 ± 656,6	0,4361	0,4044	0,8567	0,7481

NOTA: Unidade Leucócitos e eritrócitos: (mil/mm³); Densidade (mmol)

Ao analisarmos os resultados dos eletrólitos em relação à creatinina (Cr) no volume de urina de 24 h, a fim de normatizar os parâmetros e anular qualquer influência de variação da função renal nos mesmos, observamos aumento da excreção urinária de potássio e de magnésio, consideradas substâncias inibidoras da litogênese, durante o período de “Wash-out”. O aumento se tornou significativo após cessar o uso do *P. niruri*, no momento do “Wash out”, tanto para a relação K/Cr ($39,3 \pm 15,1$ x $51,3 \pm 34,7$ mg/gCr/24h; $p=0,008$) e relação Mg/Cr ($58 \pm 22,5$ x $69,1 \pm 28,6$ mg/gCr/24h; $p=0,013$) nos momentos Basal e *P. niruri*, respectivamente, conforme demonstrado na **Tabela 16**.

Tabela 16 - Análise da relação de eletrólitos e creatinina na urina de 24 h nos momentos Basal, *P. niruri* e “Wash out”

Medida	MÉDIA (DP) mg/gCr vol.24h			ANOVA p	TUKEY		
	Basal	<i>P. niruri</i>	“Wash out”		Basal x <i>P. niruri</i>	Basal x “Wash out”	<i>P. niruri</i> x “Wash out”
Na/Cr	138,2 ± 62,0	131,2 ± 54,2	149,4 ± 58,2	0,178	0,765	0,466	0,156
K/Cr	39,3 ± 15,1	42,7 ± 19,3	51,3 ± 34,7	0,009	0,587	0,008	0,095
Ca/Cr	154,5 ± 72,8	167,0 ± 79,4	173,8 ± 70,0	0,154	0,290	0,171	0,949
Mg/Cr	58,0 ± 22,5	66,1 ± 23,4	69,1 ± 28,6	0,012	0,081	0,013	0,736
Fósforo/Cr	537,7 ± 170,3	528,4 ± 205,0	576,5 ± 151,0	0,317	0,888	0,548	0,301

NOTA: Na= sódio; K=potássio; Ca=cálcio; Mg=magnésio; Cr=creatinina.

5.5 Avaliação por Imagem

Comparando-se o momento Basal e o momento “*Wash out*”, observou-se redução significativa na média total do número de cálculos de $3,2 \pm 2,02$ un para $2,0 \pm 2,07$ un ($p=0,015$) e na avaliação dos cálculos por unidade renal direita e esquerda, conforme exposto na **Tabela 17**. No período do “*Wash out*”, tivemos a imagem de 51 pacientes, pois 5 pacientes não realizaram o exame ao final do estudo. No **Apêndice 13** consta tabela com números de cálculos por paciente.

Tabela 17 - Número de cálculos renais em pacientes tratados com *P. niruri*

Cálculo (N)	MÉDIA (DP)			ANOVA p	TUKEY		
	Basal	<i>P. niruri</i>	“ <i>Wash out</i> ”		Basal x <i>P. niruri</i>	Basal x “ <i>Wash out</i> ”	<i>P. niruri</i> x “ <i>Wash out</i> ”
Total	$3,2 \pm 2,02$	$2,0 \pm 2,07$	$2,2 \pm 2,19$	0,0005	0,0005	0,015	0,672
RD	$1,6 \pm 1,37$	$1,1 \pm 1,23$	$1,2 \pm 1,37$	0,0176	0,0137	0,201	0,587
RE	$1,6 \pm 1,36$	$0,9 \pm 1,15$	$1,0 \pm 1,13$	0,0003	0,0005	0,003	0,938

NOTA: RD=rim direito; RE= rim esquerdo; mm= milímetro
Basal e *P. niruri*: n=56; “*Wash out*”: n=51

A ultrassonografia revelou, em análise geral, que 38 pacientes (67,8%) apresentaram redução no número de cálculos após o uso do *P. niruri*; em oito pacientes (14,3%) o número de cálculos aumentou e em dez pacientes (17,9%) permaneceu sem alteração.

5.6 Resultados por subgrupos de pacientes com alterações metabólicas

Realizamos uma análise por subgrupos de risco de acordo com as principais alterações metabólicas. No momento Basal 34 (60,7%) dos 56 pacientes apresentavam hipernatriúria e 32 (57,1%) apresentavam baixo volume urinário. Hipercalcúria e hipocitratúria ocorreram em 24 pacientes cada (42,8%) e alteração no pH urinário foi observada em 21 pacientes (37,5%). Outras alterações ocorreram em menor prevalência e estão descritas na **Tabela 18**.

Ao analisarmos as alterações metabólicas, verificamos ainda, que 22 pacientes (39,3%) apresentaram uma ou duas alterações, 31 (55,3%) pacientes apresentaram três ou mais alterações metabólicas e apenas três pacientes (5,3%) não apresentaram nenhuma anomalia.

Tabela 18 - Alterações metabólicas observadas no momento Basal

Alteração metabólica	N	(%)
Hipernatriúria	34	60,7
Baixo volume urinário	32	57,1
Hipercalcúria	24	42,8
Hipocitratúria	24	42,8
pH urinário alterado	21	37,5
Hiperuricosúria	6	10,7
Hiperoxalúria	5	8,9

Ao analisarmos a dosagem de ácido úrico, citrato e oxalato urinários, nos grupos de pacientes com hiperuricosúria, hipocitratúria e hiperoxalúria, respectivamente, houve normalização dos valores alterados das mesmas dosagens, comparando-se o momento Basal e *P. niruri*. Houve diminuição no ácido úrico urinário médio de $0,77 \pm 0,22$ para $0,54 \pm 0,07$ mg/vol.24h ($p=0,0057$); o citrato normalizou, aumentando de $211,8 \pm 123,7$ para $322,3 \pm 147,3$ mg/vol.24h ($p=0,2193$) e o oxalato reduziu de $59,0 \pm 11,7$ para $28,8 \pm 16,0$ mg/vol.24h ($p=0,0002$), conforme descritos na **Tabela 19**.

Em relação ao sódio e cálcio urinários em pacientes hipernatriúricos e hipercalcúricos, não foi observada normalização significativa dos valores após o consumo do *P. niruri*, apesar da redução observada nos valores médios após o consumo do *P. niruri* (**Tabela 19**).

Tabela 19 - Alterações metabólicas na urina de 24 h nos momentos Basal, *P. niruri* e “Wash out”

Alteração metabólica	Variável	Referência	Basal mg/vol.24h	<i>P. niruri</i>	“Wash Out”	ANOVA p
Hipercalcúria	Cálcio	<240/200*	300,3±106,6	237,2±70,7	227,5±79,3	0,2619
Hiperuricosúria	Ác.úrico	<0,75/0,6*	0,77±0,2	0,54±0,07	0,56±0,12	0,0057
Hipocitratúria	Citrato	>290/320*	211,8±123,7	322,3±147,3	345,3±147,3	0,2193
Hiperoxalúria	Oxalato	<40	59,0±11,7	28,8±16,0	33,0±4,4	0,0002
Hipernatriúria	Sódio	<150	211,6±62,8	183,47±92,0	200,6±59,7	0,1770

NOTA: *Valores de referência: homens/mulheres

6. Discussão

6 DISCUSSÃO

A litíase urinária é uma doença multifatorial e dentre os fatores predisponentes citam-se, idade, gênero, hábitos alimentares, sedentarismo, condições geográficas e climáticas, hereditariedade, alterações anatômicas e metabólicas. Neste estudo, o antecedente familiar positivo para cálculo foi constatado em 30 (53,6%) dos 56 pacientes estudados, à semelhança de dados descritos na literatura (Curhan et al., 1997). Observamos predomínio de pacientes do sexo feminino (64,3%) e da raça branca (92,8%), no entanto, a litíase classicamente é mais frequente em homens (Curhan, 2007). A média de idade dos pacientes deste estudo foi $44,1 \pm 9,16$ anos, em concordância com os dados epidemiológicos de literatura, nos quais há predomínio da litíase urinária em adultos jovens entre a terceira e quarta década de vida (Pearle et al., 2005).

Quanto ao estado nutricional, houve predomínio de pacientes com sobrepeso e obesidade, considerados fator de risco para o aparecimento de cálculos renais (Taylor et al., 2005). O índice de massa corporal médio dos pacientes foi $27,2 \pm 4,4$ Kg/m² caracterizado como sobrepeso. A classificação inicial do IMC (WHO, 1998) dos pacientes foi distribuída da seguinte forma: um (1,8%) paciente com baixo peso, 17 (30,3%) pacientes eutróficos, 24 (42,8%) com sobrepeso e 14 (25%) obesos correspondendo sobrepeso e obesidade em conjunto a 67,8% da amostra total, corroborando dados epidemiológicos da literatura (Taylor et al., 2005).

Ao longo do período do estudo, que foi realizado em 27 semanas, não se observaram alterações ponderais significativas. Os pacientes mantiveram os hábitos alimentares, pois não receberam orientação nutricional específica afim de não haver interferência ou alterações de peso, os quais poderiam impactar no risco metabólico para formação de cálculos (Taylor et al., 2005). Desta forma, consideramos este um aspecto positivo, pois reitera a não interferência do fator nutricional e da ingestão de líquidos nos resultados do estudo, permitindo uma avaliação de mais pontual e fidedigna do efeito do *P. niruri* no risco metabólico.

Em relação aos fatores de risco para litíase, notamos elevada prevalência da síndrome metabólica, identificada em 46,4% dos pacientes. A relação entre doenças crônicas e litíase urinária já é bem estabelecida na literatura (Cappuccio et al., 1990; Taylor et al., 2005; Eckel et al., 2005), não ocorrendo diferentemente nesta população. Observamos, ainda, que 53 (94,6%) pacientes eram sedentários e que não praticavam nenhum tipo de atividade física regular, o que se relaciona com risco aumentado de litíase (Sorensen et al., 2014).

Analisando-se inicialmente os resultados dos dados clínicos relativos às variações nos valores médios da pressão arterial, verificamos que não houve mudança significativa na pressão arterial sistólica quando comparados os momentos Basal, *P. niruri* e “*Wash out*”. Notamos que houve redução significativa nos valores de pressão arterial diastólica ($76,0 \pm 10,5$ para $72,5 \pm 10,5$ mmHg, $p=0,0286$) entre os momentos *P. niruri* e o “*Wash out*”. Ressalta-se que em nenhum momento a pressão arterial diastólica

ultrapassou os níveis considerados normais, apesar de aumento não significativo ($p=0,9461$) entre o momento Basal e o *P. niruri*, variando de $75,6\pm 11,7$ para $76,0\pm 10,5$ mmHg. Outras referências de monitoramento de pressão arterial em estudos clínicos em seres humanos com uso do *P. niruri*, não foram localizadas na literatura consultada, impedindo a comparação com os dados obtidos nesta população. Há apenas referências de efeito hipotensor em estudos experimentais com o uso do *P. niruri* devido a efeito relaxante vascular conforme descrito por *Iizuka* (Iizuka et al., 2006).

Quanto ao uso de medicamentos, os pacientes mantiveram as medicações de rotina ao longo de todo o estudo, pois apresentavam doenças associadas que obrigavam tratamento medicamentoso ininterrupto, a exemplo da hipertensão arterial presente em 27 pacientes (48,2%). Nenhum paciente estava em uso de hidroclorotiazida ou outra medicação com finalidade de controle do cálcio urinário ao ser incluído no estudo. Em dez pacientes que faziam uso o citrato de potássio, o medicamento foi suspenso no mínimo 15 dias antes do início do estudo, pois poderia haver interferência nos resultados de dosagem do citrato na urina de 24 horas, comprometendo os resultados da pesquisa. Apenas um paciente fazia uso de medicamento para redução da glicemia, apesar de três pacientes apresentarem alterações glicêmicas caracterizadas como diabetes tipo 2.

Ao analisarmos os sintomas clínicos relatados pelos pacientes no período de uso do *P. niruri*, dor ocorreu em 60,7% dos pacientes ($n=34$). Tal fato foi evidenciado com maior frequência ao final do primeiro e início do terceiro mês de consumo do chá, inclusive em quatro pacientes que

eliminaram cálculos. Três pacientes (5,3%) com cólica necessitaram atendimento em unidade de emergência, o que não impediu a continuidade da participação no estudo. A dor ocorreu entre o 21º e 70º dia de consumo da planta. Ribeiro da Silva (2011) evidenciou que 72,4% de pacientes com nefrolitíase estudados apresentaram dor em cólica, sem outro fator desencadeante.

Efeitos antiespasmódicos com o uso *P. niruri*, principalmente no trato urinário, foram demonstrados por diversos autores, no entanto, em modelos experimentais (Calixto et al., 1984; Santos et al., 1994, Santos 1995; Iizuka et al., 2006). Efeitos inibidores da vasoconstrição foram associados à presença e pela ação de um alcalóide presente na planta, segundo Calixto et al. (1984). No entanto, os mesmos efeitos não foram confirmados em estudos clínicos (Nishiura et al., 2004; Micali et al., 2006), o que dificultou análise comparativa dos dados obtidos na população deste estudo. Nenhum paciente apresentou hipotensão durante o período de estudo.

A presença de hematúria foi reportada por oito pacientes (14,3%) estudados, associada à presença de dor e ocorreu entre o 45º e 70º dia de consumo do *P. niruri*, embora os mesmos não tenham referido ou observado a eliminação de cálculos na urina. A hematúria pode estar associada ao processo de eliminação de cálculos, pois quando analisamos os resultados de imagem da ultrassonografia destes pacientes, verificamos que todos os pacientes que tiveram hematúria apresentaram redução do número de cálculos.

Ainda merecem destaque alguns sintomas de trato gastrointestinal, tais como náusea de intensidade leve e epigastralgia, observados em seis pacientes cada (10,7%), que cessaram logo na primeira semana do consumo do *P. niruri*, não determinando a interrupção do tratamento. Estes pacientes foram orientados a consumir o chá em temperatura ambiente ou refrigerado, evitando-se o consumi-lo em temperatura elevada, o que poderia aumentar a intensidade dos sintomas gástricos. Nos principais estudos clínicos com o uso do *P. niruri*, tais sintomas não foram relatados (Nishiura et al., 2004; Micali et al., 2006) ou foram descritos apenas de forma generalizada, tais como “boa tolerabilidade em indivíduos saudáveis que utilizaram o chá” (Santos, 1995).

No presente estudo, o objetivo principal foi avaliar o efeito do uso do *P. niruri* nos parâmetros metabólicos de pacientes com litíase urinária. Em uma análise global dos dados séricos obtidos, não foram observadas alterações relevantes. Apenas notamos a redução da fosfatase alcalina no momento basal e após o uso da planta (“*Wash out*”), fato sem nenhum significado clínico, ressaltando que não houve alteração das enzimas hepáticas, da uréia e da creatinina séricas, o que demonstra não terem ocorrido efeitos tóxicos com a utilização do *P. niruri* nestes pacientes estudados.

Em estudos experimentais prévios não foram descritos efeitos adversos tóxicos agudos ou crônicos com a utilização do *P. niruri* na forma de chá ou infusão da planta, tais como efeitos renais, cardiovasculares, hepáticos ou neurológicos (Santos, 1995; Barros et al., 2006). Wang et al.

relataram a normalização das enzimas hepáticas quando a planta foi utilizada em pacientes com hepatopatia crônica (Wang et al., 2000). Nishiura et al. (2004) relataram ausência de alteração nos parâmetros séricos tais como o cálcio, ácido úrico, creatinina, sódio e potássio, analisados em ambos os grupos do estudo (controle e intervenção) em estudo conduzido com 69 pacientes, com e sem o uso do *P. niruri* (Nishiura et al., 2004), resultados estes semelhantes aos de nosso estudo.

Ao analisarmos as variáveis urinárias não observamos alterações significativas no volume e no pH urinários no período de 24 horas no decorrer do estudo, com exceção da elevação significativa do potássio urinário entre os momentos Basal e “*Wash out*”. O mesmo foi observado para a relação potássio/creatinina e magnésio/creatinina nos mesmos momentos. Segundo Lemman, o potássio tem relação inversa com a excreção de cálcio, reduzindo sua absorção intestinal, estimulando a excreção do citrato e inibindo a formação de cálculos urinários (Lemman, 1999). O magnésio também é considerado como um fator protetor, atuando como inibidor da cristalização e do crescimento de cálculos de oxalato de cálcio (Sakhaee et al., 1987).

Os cálculos urinários se formam quando ocorre supersaturação urinária das substâncias que cristalizam, quando há alterações de pH urinário ou ainda, quando ocorre a redução das substâncias inibidoras da formação de cálculos, tais como o citrato. A formação do cálculo urinário passa por fases distintas, a saber: nucleação, agregação e, finalmente, cristalização (Douglas, 2001). Os eletrólitos participam ativamente destes

processos (Douglas, 2001). O magnésio, como exemplo, impede a formação de cálculos de oxalato e do fosfato de cálcio, inibindo sua nucleação, crescimento e agregação dos cristais, além de elevar a excreção de citrato (Reungjui et al., 2002). Neste estudo, destacam-se os eletrólitos potássio e magnésio, os quais possuem efeitos protetores ou inibitórios no processo de formação dos cálculos urinários (Sakhaee et al., 1987; Osorio; Alon, 1997). A elevação dos mesmos na urina de 24 h, possivelmente, pode estar relacionada à redução dos cálculos observada nos exames de imagem deste estudo.

Observamos, durante o período de “*Wash out*”, elevação nos valores do potássio urinário e na relação potássio/creatinina e magnésio/creatinina (**Tabelas 14 e 16**), fatos que podem sugerir um efeito prolongado do *P. niruri*. Os mecanismos responsáveis por esta possível ação prolongada, bem como o período de tempo no qual a ação do *P. niruri* permanece ativa metabolicamente não foram elucidados na literatura.

O pH urinário dosado em amostra isolada não se alterou ao longo do estudo, mantendo-se em valores médios entre 6,0 e 6,1.

O volume urinário não apresentou alteração significativa, no entanto, esteve próximo ao mínimo recomendado na literatura, ou seja, dois litros ao dia (Worcester; Coe, 2008) após o uso do *P. niruri*, pois obtivemos valores médios de urina no período de 24 h, 1.927 ml, 2.029 ml, 2.015 ml ao dia, respectivamente, no momento Basal, *P. niruri* e “*Wash out*”. Possivelmente, os pacientes já eram conscientizados previamente ao início do estudo em relação à importância do consumo de líquidos na prevenção da formação de

novos cálculos urinários e, assim, já ingeriam uma quantidade de líquidos próxima do recomendado, de 2 litros ao dia. Efeitos diuréticos do *P. niruri* foram descritos em estudos experimentais (Devi et al., 1986; Udupa et al., 2010). No entanto, estes efeitos do *P. niruri* também não foram evidenciados em outros estudos clínicos (Nishiura et al., 2004; Micali et al., 2006).

Quanto às alterações metabólicas, a hipernatriúria foi a mais frequente, ocorrendo em 63% (n=34) dos pacientes estudados, no momento Basal, seguida de hipocitratúria (n=24) e hipercalcúria (n=24), ambas observadas em 42,8%. A hiperuricosúria ocorreu em 10,7% (n=6) e a hiperoxalúria em 8,9% dos pacientes (n=5). Já o baixo volume urinário foi verificado em 57% dos casos (n=32) e o pH alterado em 37,5% (n=21). Amaro et al., em estudo brasileiro realizado com 158 pacientes portadores de litíase urinária, encontraram alterações metabólicas em 95,5% dos pacientes, sendo a hipercalcúria observada em 74% dos pacientes estudados. Relataram, ainda, hiperoxalúria em 24,1% dos indivíduos, hiperuricosúria em 20,2% e hipocitratúria em 37,3% (Amaro et al., 2005). No presente estudo, 91,7% dos pacientes possui alguma alteração urinária. Em outro estudo nacional, Peres et al. encontraram em 681 pacientes portadores de nefrolitíase, a presença de hipercalcúria em 51,8%, de hiperuricosúria em 27,6% e de hipocitratúria em 23,5% (Peres et al., 2011).

Hipernatriúria, caracterizada pela elevação do sódio na urina de 24 h foi relatada por Ribeiro da Silva et al., em 80,7% (Ribeiro da Silva et al., 2011), em um estudo de dados metabólicos de pacientes com litíase no norte do Brasil, entre 1996 e 2006. Em nosso estudo, observamos que

apenas três pacientes (5,3%) não apresentaram alterações urinárias; 22 (39,3%) possuíam de uma a duas alterações e 31 pacientes (55,3%) apresentaram três ou mais alterações metabólicas no início do estudo. Apesar da significativa variação nas alterações metabólicas relatadas pelos autores citados (Ribeiro da Silva et al., 2011; Peres et al., 2011; Amaro et al., 2005), nota-se que as alterações metabólicas apresentam elevada prevalência nos pacientes com nefrolitíase, notadamente a hipercalcúria e a hipocitratúria, muitas vezes ocorrendo mais de um distúrbio metabólico no mesmo paciente (Amaro et al., 2005).

Quando analisamos as alterações metabólicas após o uso do *P. niruri* em pesquisas clínicas, destacamos que no estudo conduzido por Nishiura et al. (2004), o uso da planta promoveu a redução significativa dos níveis médios ($p < 0,05$) de cálcio urinário em pacientes hipercalcúricos ($4,8 \pm 1,0$ mg/vol.24h antes do uso vs. $3,4 \pm 1,1$ mg/vol.24h após o uso (Nishiura et al., 2004). Entretanto, no estudo de Nishiura et al., utilizou-se o *P. niruri* na posologia de 3 cápsulas do extrato liofilizado (450 mg/cápsula), diferentemente da nossa população, que fez uso da planta na forma convencional na forma de chá ou infusão do extrato seco da planta, de acordo com o preconizado pela ANVISA (Ministério da Saúde, 2010).

Em relação às subanálises realizadas em nosso estudo, verificou-se que entre o momento Basal e após o uso do *P. niruri*, nos subgrupos de pacientes com alterações metabólicas tais como: hiperuricosúria ($n=6$), hipocitratúria ($n=24$) e hiperoxalúria ($n=5$), houve normalização significativa dos valores alterados após a administração do *P. niruri*. Nos pacientes

hipercalciúricos, houve redução dos valores alterados, embora a mesma não tenha sido significativa.

Apesar destes resultados positivos, esta avaliação nos subgrupos de pacientes com alteração metabólica deve ser interpretada com cautela, em função da amostra reduzida de indivíduos nestas análises. No entanto, frente ao resultado promissor encontrado já em uma amostra reduzida de indivíduos, sugerimos a continuidade da investigação científica nesse sentido para melhor definir a ação do *P. niruri* nas alterações metabólicas descritas, permitindo uma indicação mais precisa do uso da planta como uso coadjuvante no tratamento de pacientes com alteração metabólica.

Ao realizarmos a avaliação de imagem dos cálculos por ultrassonografia das vias urinárias, observou-se que, o número dos cálculos avaliados apresentou redução significativa em 67,8% dos pacientes, comparando-se o momento Basal e após o consumo do *P. niruri* (“Wash out”). Este resultado reforça o potencial efeito do *P. niruri* na redução dos cálculos urinários, em teoria pela capacidade de promover sua eliminação pela via urinária, mesmo se considerarmos que existe uma margem de erro pelo método de imagem empregado no estudo, pois a ultrassonografia não é considerada como “padrão ouro” na avaliação de nefrolitíase urinária (Smith et al., 1995).

Como a margem de erro existe tanto para mais como para menos, e esse erro aleatório se distribuiria de maneira randômica entre o momento Basal, *P. niruri* e “Wash out”, há de se considerar que a redução no

parâmetro número de cálculos analisados após o uso do chá realmente tenham significado clínico.

Apesar da tomografia computadorizada ser considerada padrão ouro no diagnóstico e no monitoramento da imagem de cálculos na litíase urinária (Smith et al., 1995), a ultrassonografia foi escolhida neste estudo a fim de se evitar a exposição excessiva à radiação de maneira sequencial em curto período de tempo.

Ainda, com a finalidade de alcançar maior segurança e confiabilidade nos resultados obtidos da imagem pelo ultrassom, realizamos uma análise comparativa entre o resultado deste com exames de tomografia computadorizada de abdômen, realizada com fins diagnósticos e terapêuticos. Seleccionamos 12 pacientes que possuíam as avaliações pelos dois métodos em período próximo um do outro (três meses no máximo). Pôde-se verificar que não houve diferença significativa nos resultados obtidos através dos dois métodos de imagem em 11 pacientes (91,7%), obtendo-se uma variação entre 1 a 2 mm, quando comparada a variável tamanho dos cálculos. Em apenas um paciente (8,3%) houve discordância nos resultados dos dois métodos, tendo o cálculo de maior tamanho tendo sido avaliado pela ultrassonografia em comparação ao achado da tomografia.

Em estudos clínicos realizados por Nishiura et al. (2004) e Micali et al. (2006), os autores utilizaram o ultrassom e a radiografia como método de avaliação de imagem pré e pós o uso do *P. niruri*, verificando variáveis tais como o número, tamanho e localização dos cálculos. Micali et al. (2006)

relataram redução das medidas e do número de fragmentos dos cristais de oxalato de cálcio no grupo que utilizou o *P. niruri* em relação ao grupo controle, no entanto, os pacientes de ambos os grupos foram tratados com litotripsia extracorpórea. O mesmo não ocorreu no estudo clínico realizado por Nishiura et al. (2004), onde não foram observadas alterações significativas na avaliação dos cálculos pela ultrassonografia pré e após a utilização do *P. niruri* (Nishiura et al., 2004), diferentemente dos achados em nosso estudo.

Em diversos estudos experimentais realizados por Barros et al. e Freitas et al., dentre outros, as evidências dos efeitos da administração do *P. niruri* são bem estabelecidas, pois houve a redução do número de cálculos e das medidas após o uso do *P. niruri* (Freitas et al., 2002; Barros, 2002; Barros et al., 2006; Micali et al., 2006; Muragayah et al., 2009; Ramsout et al., 2011; Rodgers et al., 2014; Kumkum; Varma, 2014). Apesar destes resultados benéficos, ainda não foram descritos na literatura quais as taxas de redução de cálculos pelo uso do *P. niruri* ou por outros métodos, para efeito comparativo com os achados em nossa população de estudo.

Finalmente, traçando-se algumas considerações sobre o desenho e o desenvolvimento deste estudo, o mesmo não possuiu grupo controle e os pacientes foram controles deles mesmos em momentos com e sem a administração do *P. niruri*. Desta forma, julgamos que as alterações metabólicas individuais não interferiram nos resultados das variáveis analisadas. Ainda, como as características de um grupo controle teriam que ser muito semelhantes às do grupo de intervenção, no tocante aos

parâmetros séricos e urinários avaliados, bem como a situação clínica individual, tal fato dificultaria de maneira significativa a seleção de uma amostra expressiva de pacientes para a realização deste estudo.

Este estudo utilizou a fitoterapia, com administração do *P. niruri* na forma de chá, com a planta seca, comumente usada pela população, em uma unidade ambulatorial hospitalar onde o emprego da fitoterapia não é habitual.

Destacamos como ponto positivo o fato de ser uma intervenção inovadora na instituição, inserindo o conceito da fitoterapia no tratamento da litíase urinária. Notamos grande aceitação do tratamento à base da planta medicinal, alvo de nosso estudo por parte dos pacientes, com boa adesão e perspectiva favoráveis em relação aos resultados a serem obtidos ao longo do estudo. Aqueles que se desligaram do estudo, o fizeram por motivos como mudança de cidade, por questões de trabalho ou diagnóstico inesperado de outras doenças não urológicas, que necessitavam de intervenção cirúrgica, tais como câncer de mama e cálculos na vesícula, dentre outras.

O uso da planta e seus efeitos foram monitorados e relatados, de acordo com os sintomas descritos pelos pacientes, nos retornos mensais, nos fornecendo informações que não haviam sido previamente descritas em outros estudos clínicos.

Em relação ao monitoramento e a realização da coleta de material para exames no decorrer do estudo, principalmente os de urina de 24 h, a necessidade de amostras seriadas ao longo do estudo, no total de nove

coletas, dificultou significativamente a rotina diária de trabalho dos pacientes. Ainda não temos em nossa Instituição, um método que avalie várias substâncias na urina de 24 h em uma única amostra, devido aos diversos conservantes utilizados. No entanto, os pacientes cumpriram o protocolo com base no contínuo incentivo e monitoramento realizado no decorrer do estudo.

A aquisição da planta por si só foi um desafio, pois mesmo contando com o apoio financeiro da FAPESP, os fornecedores raramente tinham disponibilidade de prover o material vegetal do mesmo lote e safra em quantidade suficiente para o desenvolvimento do estudo. Tal fato pode resultar em alterações no aspecto e nas características organolépticas e físico-químicas da planta, dependendo da época de colheita. Isso não ocorreria se utilizássemos um extrato da planta em cápsulas. No entanto, optamos pelo uso da planta seca, pois este procedimento representa a forma de consumo habitual pela população, seguindo recomendações de uso estabelecidas pela Agência de Vigilância Sanitária e pelo Ministério da Saúde do Brasil, através da Resolução de uso de plantas medicinais (Brasil, Ministério da Saúde, 2010).

Como resumo do estudo, temos que ele foi realizado com pacientes portadores de cálculos renais por um período de três meses. Na análise geral, não foram encontradas alterações significativas nos parâmetros séricos. Na avaliação urinária notamos a elevação do potássio e do magnésio urinários, inibidores da formação de cálculos. A ultrassonografia, método utilizado para avaliação da litíase renal neste estudo, evidenciou

redução no número de cálculos na maioria dos pacientes, após o consumo do *P. niruri*, demonstrando o potencial efeito terapêutico da planta.

No entanto, para haver a recomendação do uso do *P. niruri* na prática clínica, faz-se necessário esclarecer mais detalhadamente o mecanismo de ação da planta em termos metabólicos e nos subgrupos de alterações metabólicas, onde parece haver efeitos benéficos. Os estudos clínicos existentes na literatura ainda não estabeleceram claramente estes pontos, além da amostra de pacientes ser reduzida.

Estudos clínicos com plantas medicinais, a exemplo do *P. niruri*, devem ser encorajados na Instituição, a fim de se aprimorar o aproveitamento dos abundantes recursos naturais disponíveis no país. Isso poderia reduzir o gasto do sistema de saúde com medicamentos mais onerosos da prática médica convencional, os quais muitas vezes são inacessíveis para a maior parte da população, principalmente aquelas de baixa renda.

7. Conclusão

7 CONCLUSÃO

O uso do *Phyllanthus niruri* não provocou alterações nos parâmetros metabólicos séricos dos pacientes. Houve elevação do potássio urinário e da relação potássio/creatinina e magnésio/creatinina na urina de 24 h dos pacientes durante e após o uso do chá de *Phyllanthus niruri*.

Houve redução significativa do número de cálculos renais na maioria dos pacientes estudados após o uso do *Phyllanthus niruri*.

O tratamento com o *Phyllanthus niruri* foi seguro e não provocou efeitos adversos significativos.

8. Referências

8 REFERÊNCIAS

Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Inter Braz J Urol.* 2005;31:29-33.

American College of Sports Medicine (ACMS), American Heart Association (AHA). *Support federal physical activity: guidelines 2011* [cited 2016 Mar 25]. Available from: <https://www.acsm.org/about-acm/media-room/acsm-in-the-news/2011/08/01/acsm-aha-support-federal-physical-activity-guidelines>.

Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn. and their pharmacological properties: a review. *J Pharm Pharmac.* 2006;58:1559-70.

Bagnis CI, Deray G, Baumelou A, Le Quintec M, Vanherweghem. Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:1-11.

Barros ME. Efeito do *Phyllanthus niruri* sobre a cristalização de oxalato de cálcio in vitro [tese]. São Paulo: Universidade Federal do Estado de São Paulo; 2002.

Barros ME, Lima R, Mercuri LP, Matos JR, Schor N, Boim MA. Effect of extract of *Phyllanthus niruri* on crystal deposition in experimental urolithiasis. *Urol Res.* 2006;34:351-7.

Boim MA, Heilberg IT, Schor N. *Phyllanthus niruri* as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. *Intern Braz J Urol.* 2010;36:657-64.

Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Diário Oficial da União, 9 de março de 2010, 46, seção 1, 1677-7042. Agência de Vigilância Sanitária (RDC 10, ANVISA), ISSN Março 2010, p. 16-17. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. [Citado 22 jun. 2016]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria número 971/2006 de 3 de maio de 2006*. Dispõe sobre Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. [Citado 22 jun. 2016]. Disponível em: [www.http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html).

Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5 year randomized retrospective study. *J Urol*. 1996;155:839-43.

Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002;346:77-84.

Burt VL, Harris T. The third National Health and Nutrition Examination Survey: contributing data on aging and health. *Gerontologist*. 1994;34:486-90.

Campos AH, Schor N. *Phyllanthus niruri* inhibits calcium oxalate endocytosis by renal tubular cells: Its role in urolithiasis. *Nephron*. 1999;81:393-7.

Calixto JB, Yunes RA, Neto AS, Valle RM, Rae GA. Antispasmodic effects of alkaloid extracted from *Phyllanthus sellowianus*: a comparative study with papaverine. *Braz J Med Biol Res*. 1984;17:313-21.

- Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ*. 1990; 300:1234-6.
- Cirillo M, Ciacci C, Lauranzi M, Mellon M, Mazzacca G, De Santo NG. Salt intake, urinary sodium and, hypercalciuria. *Miner Electrol Metab*. 1997; 23:265-8.
- Coe FL. Uric and calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int*. 1983;24:392-403.
- Colpo E, Vilanova CDDA, Pereira RP, Reetz LG, Oliveira L, Farias ILG, et al. Antioxidant effects of *Phyllanthus niruri* tea on healthy subjects. *Asian Pac J Trop Med*. 2014; 7:113-8.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med*. 1993;328:833-8.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1568-73.
- Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Intake of vitamin B6 and C and risk of kidney stones in women. *Am J Soc Nephrol*. 1999;10:840-5.
- Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ.. Dietary factors and risk of incident kidney stones in younger women: Nurses Health Study II. *Arch Intern Med*. 2004;164:885-91.
- Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urologic Clin North Am*. 2007; 34:287-93.
- Curhan GC, Taylor PT. 24h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int*. 2008;73:489-96.

Cruces IL, Patelli THC, Tashima CM, Mello-Peixoto ECT. Plantas medicinais no controle da urolitíase. *Rev Bras Pl Med*. 2013;15(4)Supl I: 780-8.

Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med*. 2004;116:546-54.

Devi MV, Satyanarayana S, Rao AS. Effect of *Phyllanthus niruri* on the diuretic activity of *Punarvana* tablets. *J Res Edu Ind Med*. 1986;5:11-3.

Drane AMC, Navathe P, Clem P. Aeromedical certification of aircrew and controllers with renal calculi. *Aviat Space Environ Med*. 2013;84:1074-81.

Divisão de Laboratório Central, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Manual de exames*. [Citado 22 jun. 2016]. Disponível em: <http://dlc.edm.org.br/app/manualdeexames.aspx?pa=PS>.

Douglas CR. Fisiopatologia do potássio. In: *Patofisiologia de sistema renal*. São Paulo: Robe Editorial; 2001. p.215.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365:1415-28.

Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Houet B, Vamgessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*. 1997;158:2069-73.

Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, Bledsoe SB, Sommer AJ, Williams JC Jr, et al. Renal histopathology and crystal deposits in patients with small bowel resection and calcium oxalate stone disease. *Kidney Int*. 2010;78:310-7.

Freitas AM, Schor N, Boim MA. The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *BJU Int.* 2002;89:829-34.

Freitas Jr CH. *Avaliação metabólica de homens idosos portadores de litíase urinária* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 88p.

Friendlander JI, Moreira DM, Hartman C, Elsamra SE, Smith AD, Okeke Z. Age-related changes in 24-hour urine composition must be considered in the medical management of nephrolithiasis. *J Endourol.* 2014;28:871-6.

Goldfarb DS, Fisher ME, Keich Y, Goldberg J. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int.* 2005;67:1053-61.

Iizuka T, Moriyama H, Nagai H. Vasorelaxant effects of methyl brevifolincarboxilate from the levels of *Phyllanthus niruri*. *Biol Pharm Bull.* 2006;29:177-9.

International Diabetes Federation. *The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*; 2006 [cited 2016 aug 11]. Available from: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.

Kieley S, Dwivedi R, Monga M. Ayurvedic Medicine and renal calculi. *J Endourol.* 2008;22:1613-5.

Kumkum A, Varma R. Investigating antiurolithiatic potential of *Phyllanthus niruri* L. A member of the Family *Euphorbiaceae*. *Am J Phytomedicine Clin Ther.* 2014;2(7):423-31.

- Lemann J. Urinary calcium excretion and net acid excretion effects of dietary protein, carbohydrate and calories. In: Schiwill PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W. *Urolithiasis and related clinical research*. New York: Plenum Press; 1985.
- Lila AR, Sarathi V, Jagtap V, Bandgar T, Menon OS, Shah NS. Renal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:258-62.
- Lotan Y. Economics and cost of care of stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009;16:5-10.
- Macedo Junior A. Anomalias congênitas do trato urogenital. In: Schor N, Srougi M. *Nefrologia Urologia Clínica*. São Paulo: Sarvier, 1998.
- Madore F, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:802-7.
- Martini LA, Heilberg IP, Schor N. Papel dos fatores dietéticos na litogênese. In: Shor N, Heilberg IP. *Calculose renal – Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento*. Sarvier, SP; 1995. p213-220.
- Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr*. 2005;135:1673-7.
- Masterson JH, Jourdain VJ, Collard DA, Choe CH, Cristman MS, L Esperance JO, Auge BK. Changes in urine parameters after desert expositure: assesment of stone risk in United States Marines transiently exposed to a desert environment. *J Urol*. 2013;189:165-70.
- Matlaga BR, Shore AD, Magnuson T, Clark JM, Johns R, Makary MA. Effect of gastric bypass surgery on kidney stone disease. *J Urol*. 2009;181:2573-7.

Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37:64-70.

Micali S, Sughinolfi MC, Celia A, De Stefani S, Grande M, Cicero AF, et al. Can *Phyllanthus niruri* affect the efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones? A randomized, prospective, long-term study. *J Urol*. 2006;176:1020-2.

Monico CG, Milliner DS. Genetic determinants of urolithiasis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8:151-62.

Muragaiyah V, Chan KL. Mechanisms of antihyperuricemic effect of *Phyllanthus niruri* and its lignan constituents. *J Ethnopharmacol*. 2009;124:233-9.

National Institutes of Health. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report). Bethesda: National Institutes of Health; 2002.

Nicar MJ, Collina K, Pak CY. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *J Bone Miner Res*. 1987;2:215-20.

Nishiura JL, Campos AH, Boim MA, Heilberg IP, Schor N. *Phyllanthus niruri* normalizes elevated urinary calcium levels and calcium stone forming (CSF) patients. *Urol Res*. 2004;32:362-6.

Organizacion Mundial de la Salud (OMS). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005*. Ginebra: OMS; 2002a. 66p.

Organización Mundial de la Salud (OMS). *Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional*. Ginebra: OMS; 2002b. 75 p.

Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics*. 1997;100:675-81.

Pak CY. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18:624-37.

Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic Diseases of America Project: Urolithiasis. *J Urol*. 2005;173:848-57.

Peres LA, de Almeida LP, Bolson LB, Brites MF, David JM, Tazima L. Investigation of nephrolithiasis in the West of Paraná. *J Bras Nephrol*. 2011; 33:160-5.

Ramsout R, Rodgers A, Webber D. Investigation of the effects of *Phyllanthus niruri* L. on *in vitro* calcium oxalate crystallization. *Eur Urol Suppl*. 2011; 10:461-74.

Reungjui S, Prasongwatana V, Premgamone U, Tosukhowong P, Jirakulsomchok S, Sriboonlue P. Magnesium status of patients with renal stones and its effect on urinary citrate excretion. *BJU Int*. 2002;90:635-9.

Ribeiro da Silva SF, Leite da Silva S, Daher EF, Silva CAB. Demographic, clinical and laboratory data of patients with urinary lithiasis in Fortaleza, Ceara. *J Bras Nephrol*. 2011;33(3):295-9.

Robertson WJ, Peacock M. Epidemiological factors in the genesis of calcium-containing urinary stones. In: Linari F, Bruno M, Fruttero B, Marangella M. *Metabolic physico-chemical therapeutical aspects of urolithiasis*. Milan: Wichtig; 1983. p. 5-20.

Rodgers AL, Webber D, Ramsout R, Gohel MD. Herbal preparations affect the kinetic factors of calcium oxalate crystallization in synthetic urine: implications for kidney stone therapy. *Urolithiasis*. 2014;42:221-5.

Rodrigues AG, Santos MG, Amaral ACF. Políticas públicas em plantas medicinais e fitoterápicos. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. *A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos*. Série B, *Textos Básicos de Saúde*, Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006. 148 p.

Sakhaee K, Nigam S, Snell P, Hsu MC, Pak CY. Assessment of the pathogenic role of physical exercise in renal stone formation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65:974-9.

Santos AR, Filho VC, Viana AM, Moreno FN, Campos MM, Yunes RA, et al. Analgesic effects of callus culture extracts from selected species of *Phyllanthus* in mice. *J Pharm Pharmacol*. 1994;46:755-9.

Santos DR. Produtos naturais no tratamento da nefrolitíase. In: Schor N. *Calculose renal: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Sarvier; 1995. p.221-5.

Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2062-8.

Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal C. Urologic diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in United States. *Eur Urol*. 2012;62:160-5.

Semins MJ, Matagla BR. Medical evaluation and management of urolithiasis. *Ther Adv Urol*. 2010;2:3-9.

Sinha MK, Collazo-Clavell, Regra A, Milliner DS, Nelson W, Sarr MG, et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int.* 2007;72:100-7.

Schor N, Heilberg I. *Litíase renal: manual prático, uso diário e hospitalar*. São Paulo: Livraria Balieiro; 2015.

Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, Essenmacher KR, Verga M, Glickman MG, Large RC. Acute flank pain: comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. *Radiology.* 1995;194:789-94.

Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Supl. 1):1-51.

Sorensen MD, Chi T, Shara MN, Wang H, Hsi RS, Orchard T, et al. Activity, energy intake, obesity, and the risk of incidence kidney stones in postmenopausal women: a report from the women's health initiative. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:362-9.

Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, Mc Clellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *Kidney Int.* 1994; 46(3):893-9.

Soucie JM, Coates R, McClellan W, Austin W, Thun M. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol.* 1996;143:487-95.

Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1659-73.

- Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg Jr. LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003;63:1817-23.
- Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab.* 1985;1:267-9.
- Tang J, Metler P, McFann K, Chonchol M. The association of prevalent kidney stone disease with mortality in US adults the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1998-1994. *Am J Nephrol.* 2013;37:501-6.
- Taylor EN, Curhan GC. Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2198-204.
- Taylor PT, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA.* 2005;293:455-62.
- Udupa AL, Sanjeeva, Benegal A, Prusty V, Prabhath G, Kodancha P, et al. Diuretic activity of *Phyllanthus niruri* (Linn) in rats. *J Health.* 2010;2:511-2.
- Zeng Q, He Y. Age specific prevalence of kidney stones in Chinese urban inhabitants. *Urolithiasis.* 2013;41:91-3.
- Wang BE. Treatment of chronic liver diseases with traditional Chinese medicine. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:67-70.
- WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* Report of a WHO Consultation, WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
- Worcester EM. Stones from bowel disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:979-99.

Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008; 28:120-32.

Worcester EM, Coe FL. Clinical practice calcium kidney stones. *N Engl J Med.* 2010;363(10):954-63.

9. Anexos

9 ANEXOS

Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HC FMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE CEP:
TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** “Efeitos do *Phyllanthus niruri* em parâmetros metabólicos de portadores de litíase urinária”
2. **PESQUISADOR PRINCIPAL:** Nidia Denise Pucci
CARGO/FUNÇÃO: Nutricionista chefe INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRN-3:1760
UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Nutrição e Dietética do ICHC FMUSP

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Eduardo Mazzucchi
CARGO/FUNÇÃO: Professor Livre Docente e Chefe do Setor de Litíase e Endourologia do ICHC FMUSP.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: CRM 57609
3. **AValiação DO RISCO DA PESQUISA:**
RISCO MÍNIMO X ☐ RISCO MÉDIO ☐ RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
4. **DURAÇÃO DA PESQUISA:** 6 MESES NO MINIMO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HC FMUSP

Você está sendo convidado voluntariamente a participar do estudo “Efeitos da utilização do *Phyllanthus niruri* (Chá de quebra pedra) em parâmetros metabólicos e urinários em pacientes com litíase renal”. Os avanços na área da saúde ocorrem através dos estudos como este, por isso, sua participação ou consentimento são muito importantes. O objetivo deste estudo é avaliar os possíveis efeitos da utilização do chá de quebra pedra, conforme recomendado pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), em pacientes que possuem pedras nos rins. Caso concorde em participar do estudo, será submetido aos seguintes procedimentos:

Responder a um questionário aplicado pelo nutricionista, através de uma entrevista, com o objetivo de coletar dados referentes ao peso, altura e alimentos consumidos, habitualmente;

Realizar medidas do peso corporal, que deverá ser realizada em balança digital sem uso de agasalhos e calçados e a medida da circunferência abdominal e da cintura com uso de fita métrica. Realizar a coleta dos exames periódicos de sangue, nos quais serão utilizadas seringa e agulha descartáveis, que não colocam em risco de contrair doenças e com segurança e realizar a medida da pressão arterial em aparelho de pressão indolor. Estes procedimentos serão realizados no início do estudo e, mensalmente, durante 3 meses, perfazendo 4 comparecimentos em consultas de retorno ao hospital, para a realização destas medidas e para retirar a quantidade de chá necessária para o consumo no mês. Realizar ultrassom de vias urinárias no início e ao final do estudo, exame este não invasivo. Realizar coleta de urina de 24 horas no domicílio e entregar no laboratório do Hospital das Clínicas, seguindo as instruções para a coleta do material que serão fornecidas por escrito;

Receber o chá de quebra pedra (seco) em porções individuais e preparar de acordo com as instruções fornecidas por escrito e verbalmente, tomando a quantidade diária de 2 xícaras ao dia) por um período de 90 dias, sendo esta

quantidade recomendada pela ANVISA, referente ao consumo de plantas e portanto, segura para o consumo. Registrar a quantidade de alimentos, chá e água consumidos em 24 horas na véspera das consultas e entregar mensalmente ao nutricionista responsável, nas datas de retornos no ambulatório de litíase do HC previamente agendadas e informadas;

A pesquisa não apresenta riscos ao paciente, não interferindo na integridade física e na moral, pois as avaliações não envolvem procedimentos invasivos ou dolorosos ou desconforto físico, no entanto, se ocorrer qualquer sintoma desagradável, deverá ser realizado contato com os responsáveis e registrados no formulário de controle.

Seu nome não será divulgado em nenhum momento do estudo e as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros dados de outros pacientes, sem identificação. Tem o direito de se informar sobre os resultados parciais das pesquisas e os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Esclarecemos que você poderá ter as informações que necessitar, incluindo esclarecimentos de dúvidas, a qualquer momento, com a nutricionista Nidia Denise Pucci ou pesquisador responsável que podem ser localizados conforme abaixo descrito:

Pesquisadora Nidia Denise Pucci. Endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 255 – 2º andar. Divisão de Nutrição e Dietética. Telefones: 11- 2661-6524. Celular: (11) 9-9827-3011.

Pesquisador responsável: Dr. Eduardo Mazzucchi. Endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 255. 5º andar - Ambulatório de Litíase Renal - Prédio dos ambulatórios do HC. Telefones: 2661-6439. celular: (11) 99113-8920.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato, com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), R. Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar, telefones: (11) 2661-6442 ramais 16 . Fax: 2661-6442 ramal 26. e-mail: www.cappesq@hcnet.usp.br

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HC FMUSP**

Declaro que li e ouvi o esclarecimento acima realizado pela nutricionista Dra. Nidia Denise Pucci, sobre a minha decisão de participar do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também, que, minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

São Paulo, _____ de _____ de 2013.

Assinatura do paciente/representante legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data: _____
Assinatura do responsável pelo projeto

Anexo B - Projeto de Pesquisa - CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0304/11

Título: Efeitos da utilização do *Phyllanthus Niruri* (chá de quebra pedra) em parâmetros metabólicos e urinários em pacientes com litíase renal

Pesquisador Responsável: Dr. Eduardo Mazzucchi

Pesquisador Executante: Nidia Denise Pucci

Departamento: Cirurgia

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** **ad-referendum** em 22/10/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 21 de outubro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo C - Termo de outorga e aceitação de auxílios

FUNDÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO	
TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS	
PROCESSO 2012/50031-7	
<p>Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pi XI, nº 1500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos que passam a ser parte integrante deste Termo.</p>	
1. OUTORGADO:	EDUARDO MAZZUCCHI CPF: 064.056.408-92 RG: 9054464
2. Correspondência:	R VANDERLEY, 1223 - APTO 105, SAO PAULO/SP, CEP 05011001 EMAZZUCCHI@TERRA.COM.BR
3. Instituição Sede:	FAC MEDICINA/FM UNIVERSIDADE DE SAO PAULO/USP
4. Projeto de Pesquisa:	EFEITOS DA UTILIZACAO DO PHILLANTUS NIRURI (CHA DE QUEBRA PEDRA) EM PARAMETROS METABOLICOS E URINARIOS EM PACIENTES COM LITIASE RENAL.
5. Linha de Fomento:	AUXILIO PESQUISA - REGULAR
6. Área / Subárea:	MEDICINA OUTRA SUBAREA MEDICINA
7. Coordenação:	SAUDE I
8. Período da Vigência:	01/09/2012 a 31/08/2014
9. Relatórios Científicos:	30/08/2013, 30/09/2014
10. Prestações de Contas:	30/08/2013, 30/09/2014

Para uso exclusivo da FAPESP
Processo : 2012/50031-7
Data impressão: 23/08/2012 21:36:31
Folha :
Volume :
Rubrica :

DIRETORIA ADMINISTRATIVA
28 AGO. 2012
SECRETARIA

CÓPIA SEM VALOR OFICIAL

1

Apêndices

Apêndice 1 - Laudo de controle de qualidade do *P. niruri* Lote SFS 210

Vigilância Sanitária CEVS 353870901-519-000001-1-6 M.S. 1.05.983-7	CONTROLE DE QUALIDADE Laudo de Análise Flores e ervas Com. Farm. Ltda. - Estrada Vicente Bellini, 175 - Piracicaba - SP CNPJ: 00.602.210/0001-50 E-mail: florien@florien.com.br Website: www.florien.com.br Fone: (19) 3429-1199	Farmacêutica Responsável: Dra. Paula Mariana Pizzatti CRF-SP 35044
EMPRESA BRASILEIRA DE RADIAÇÕES LTDA.																																																						
INFORMAÇÕES GERAIS																																																						
Nosso Lote : 047985 Nomenclatura : QUEBRA PEDRA Nome científico : Phyllanthus niruri Origem : Brasil	Parte utilizada : Planta inteira Esterilização : Houve Manufatura : 05/2013 Lote de origem : SFS210	Validade/ fornecedor : 05/2015 Validade/ nosso lote : 05/2015 Método de secagem : Estufa																																																				
ASPECTOS MACRO E MICROSCÓPICOS Talos finos de coloração esverdeada, apresentando no corte transversal a coloração branco-esverdeada Folhas glabras, curto-pecioladas, com nervuras claras no dorso. Raiz marrom com o centro esbranquiçado																																																						
CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS																																																						
Cor : Castanho esverdeado Odor : Sabor :	Característico Característico	Característico Característico																																																				
CARACTERÍSTICAS FÍSICO - QUÍMICAS																																																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Aspecto</th> <th>NA</th> <th>Especificação</th> <th>Resultado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Elementos estranhos</td> <td>De 2 a 14 %</td> <td></td> <td>10,1%</td> </tr> <tr> <td>Umidade</td> <td>De 2 a 11 %</td> <td></td> <td>5,0333%</td> </tr> <tr> <td>Cinzas totais</td> <td>De 0,1 a 4 %</td> <td></td> <td>0,5667%</td> </tr> <tr> <td>Cinzas insolúveis</td> <td>NA</td> <td></td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Metais pesados</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Aspecto	NA	Especificação	Resultado	Elementos estranhos	De 2 a 14 %		10,1%	Umidade	De 2 a 11 %		5,0333%	Cinzas totais	De 0,1 a 4 %		0,5667%	Cinzas insolúveis	NA		NA	Metais pesados				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Aspecto</th> <th>NA</th> <th>Especificação</th> <th>Resultado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH</td> <td>NA</td> <td></td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Solubilidade</td> <td>NA</td> <td></td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Densidade</td> <td>NA</td> <td></td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Líquido extrator</td> <td>NA</td> <td></td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Teor alcoólico</td> <td>NA</td> <td></td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Resíduo seco</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Aspecto	NA	Especificação	Resultado	pH	NA		NA	Solubilidade	NA		NA	Densidade	NA		NA	Líquido extrator	NA		NA	Teor alcoólico	NA		NA	Resíduo seco				
Aspecto	NA	Especificação	Resultado																																																			
Elementos estranhos	De 2 a 14 %		10,1%																																																			
Umidade	De 2 a 11 %		5,0333%																																																			
Cinzas totais	De 0,1 a 4 %		0,5667%																																																			
Cinzas insolúveis	NA		NA																																																			
Metais pesados																																																						
Aspecto	NA	Especificação	Resultado																																																			
pH	NA		NA																																																			
Solubilidade	NA		NA																																																			
Densidade	NA		NA																																																			
Líquido extrator	NA		NA																																																			
Teor alcoólico	NA		NA																																																			
Resíduo seco																																																						
TESTES DE IDENTIFICAÇÃO																																																						
1- Identificação por colorimetria 2- Espectrometria na região ultravioleta-visível 3- Cromatografia por camada delgada 4- Outros																																																						
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS																																																						
Análise : < 10 ufc/g Contagem padrão em placas : < 10 ufc/g Bolores e leveduras : Ausente Contagem de enterobactérias : Ausente Escherichia coli (coliformes) : Ausente Staphylococcus aureus : Ausente Pseudomonas aeruginosas : Ausente Salmonella sp : Ausente	Especificação Máx. 10.000 ufc/g Máx. 100 ufc/g ou ml Máx. 100 ufc/g ou ml Ausência Ausência Ausência Ausência	De acordo De acordo De acordo De acordo De acordo De acordo De acordo																																																				
1- Identificação por colorimetria 2- Espectrometria na região ultravioleta-visível 3- Cromatografia por camada delgada 4- Outros																																																						
TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO																																																						
Especificação Resultado Método utilizado																																																						
Aprovado 24/05/2013																																																						
CONCLUSÃO DA ANÁLISE																																																						
DATA DA ANÁLISE																																																						
DATA DA IMPRESSÃO																																																						
OBS ALONSO, Jorge R. Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas, 1994. WAGNER, H., BLADT, S. Plant Drug Analyses, A Thin Layer Chromatography Atlas, 2ª ed. Springer-Verlag, Alemanha, 1996.																																																						
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS																																																						

• AS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS PRESENTES NESTE LAUDO ATENDEM AOS LIMITES ESTABELECIDOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE E SUA VALIDADE SERÁ DESCONSIDERADA CASO O PRODUTO SEJA MANIPULADO OU ARMAZENADO EM LOCAIS INADEQUADOS.
 • 'NA' CORRESPONDE A TESTE NÃO APLICÁVEL.
 • A ALTERAÇÃO DE COR PODERÁ OCORRER POR SE TRATAR DE PRODUTO NATURAL.

Apêndice 2 - Laudo de controle de qualidade do *P. niruri* Lote 39

Vigilância Sanitária CEVS 353870901-519-000001-1-6 M.S. 1.05.963-7	CONTROLE DE QUALIDADE Laudo de Análise FLORIEN Distribuidor de produtos farmacêuticos GRUPO FLORES E ERVAS Flores e Ervas Com. Fam. Ltda - EPP - Estrada Vicente Bellini, 175 - Piracicaba - SP CNPJ: 00.802.210/0001-50 E-mail: floreservas@floreservas.com.br Website: www.floreservas.com.br Fone: (19) 3429-1199		Farmacêutica Responsável Dra. Paula Mariana Pizzatti CRF-SP 35044

INFORMAÇÕES GERAIS			
Nosso Lote	051267	Parte utilizada	Planta inteira
Nomenclatura	QUEBRAPEDRA	Esterilização	Houve
Nome científico	Phyllanthus niruri	Manufatura	09/2010
Origem	Brasil	Lote de origem	39
Validade/ fornecedor:	09/2015	Validade/ nosso lote:	09/2015
Método de secagem:	Estufa		
ASPECTOS MACRO E MICROSCÓPICOS			
Talos finos de coloração esverdeada, apresentando no corte transversal a coloração branco-esverdeada Folhas glabras, curto-pecioladas, com nervuras claras no dorso. Raiz marrom com o centro esbranquiçado Micro: Caule em desenvolvimento secundário exibe epiderme uniestratificada, estômatos subepidêrmicamente encontra-se camadas de células colenquimáticas. Células isodiamétricas evidentes ou não com grãos de amido.			
CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS			
Cor: Esverdeado	Odor: Característico	Sabor: Característico	
CARACTERÍSTICAS FÍSICO - QUÍMICAS			
Aspecto	Especificação	Resultado	Resultado
: NA	: NA	pH	: NA
Elementos estranhos: Máximo 3%	: NA	Solubilidade	: N
Umidade: De 2 a 14 %	: 12%	Densidade	: NA
Cinzas totais: De 2 a 11 %	: 5,7769%	Líquido extrator	: NA
Cinzas insolúveis: De 0,1 a 4 %	: 3,7849%	Teor alcoólico	: NA
Metais pesados: NA		Resíduo seco	: NA
TESTES DE IDENTIFICAÇÃO			
Positivo para Taninos e Flavonóides	1		
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS			
Análise	Especificação	Resultado	
Contagem padrão em placas < 10 ufc/g	Máx. 10.000 ufc/g	De acordo	
Bolores e leveduras < 10 ufc/g	Máx. 100 ufc/g ou ml	De acordo	
Contagem de enterobactérias < 10 ufc/g	Máx. 100 ufc/g ou ml	De acordo	
<i>Escherichia coli</i> (coliformes) Ausente	Ausência	De acordo	
<i>Staphylococcus aureus</i> Ausente	Ausência	De acordo	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausente	Ausência	De acordo	
<i>Salmonella sp</i> Ausente	Ausência	De acordo	
TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO			
Especificação	Resultado	Método utilizado	
			1-Identificação por colorimetria 2-Espectrometria na região ultravioleta-visível 3-Cromatografia por camada delgada 4-Outros
CONCLUSÃO DA ANÁLISE			
Aprovado		DATA DA ANÁLISE	
		10/01/2014	
DATA DA IMPRESSÃO			
03/02/2014			
OBS			
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS			
ALONSO, Jorge R. Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas, 1994. WAGNER, H., BLADT, S., Plant Drug Analyses, A Thin Layer Chromatography Atlas, 2ª ed. Springer-Verlag, Alemanha, 1996.			
• AS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS PRESENTES NESTE LAUDO ATENDEM AOS LIMITES ESTABELECIDOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE E SUA VALIDADE SERÁ DESCONSIDERADA CASO O PRODUTO SEJA MANIPULADO OU ARMAZENADO EM LOCAIS INADEQUADOS. • "NA" CORRESPONDE A TESTE NÃO APLICÁVEL. • A ALTERAÇÃO DE COR PODERÁ OCORRER POR SE TRATAR DE PRODUTO NATURAL.			

Apêndice 3 - Laudo de controle de qualidade do *P. niruri* Lote 40/17

Vigilância Sanitária CEVS 353870901-519-000001-1-6 M.S. 1.05.983-7	CONTROLE DE QUALIDADE Laudo de Análise Florien e Anís Com. Fâm. Liliac. - Fabrika Vitoria Belfini, 175 - Piracicaba - SP CNPJ: 00.602.212/0001-50 E-mail: floren@florien.com.br Website: www.florien.com.br Fone: (19) 3429-1199	Farmacêutica Responsável Dra. Paula Mariana Pizzatti CRF-SP 15044	
INFORMAÇÕES GERAIS			
Nosso Lote : 051601 Nomenclatura : QUEBRA PEDRA Nome científico : Phyllanthus niruri Origem : Brasil	Parte utilizada : Planta inteira Esterilização : Houve Manufatura : 11/2011 Lote de origem : 40/17	Validade/ fornecedor : 11/2017 Validade/ nosso lote : 11/2017 Método de secagem : Estufa	
ASPECTOS MACRO E MICROSCÓPICOS			
Indício macroscópico de coloração esverdeada, apresentando no corte transversal a coloração branco-esverdeada. Folhas glabras, curto-pecioladas, com nervuras claras no dorso. Raiz marrom com o centro esbranquiçado. Micro: Caule em desenvolvimento secundário exibe epiderme uniestratificada, estômatos subepidermicamente encontra-se camadas de células colenquimáticas, Células isodiamétricas evidentes ou não com grãos de amido.			
CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS			
Cor : Esverdeado	Odor : Característico	Sabor Característico	
CARACTERÍSTICAS FÍSICO - QUÍMICAS			
Especificação	Resultado	Especificação	Resultado
Aspecto : NA	De acordo	pH : NA	NA
Elementos estranhos : Máximo 3%	De acordo	Solubilidade : NA	NA
Umidade : De 2 a 14 %	10,0%	Densidade : NA	NA
Cinzas totais : De 2 a 11 %	7,99%	Líquido extrator : NA	NA
Cinzas insolúveis : De 0,1 a 4 %	2,69%	Teor alcoólico : NA	NA
Metais pesados : NA	NA	Resíduo seco : NA	NA
TESTES DE IDENTIFICAÇÃO			
Positivo para Taninos e Flavonóides	1	1-Identificação por colorimetria 2-Espectrometria na região ultravioleta-visível 3-Cromatografia por camada delgada 4-Outros	
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS			
Análise	Especificação	Resultado	
Contagem padrão em placas :	< 10.000 ufc/g	Máx. 10.000 ufc/g De acordo	
Bactérias e leveduras :	< 100 ufc/g	Máx. 100 ufc/g ou ml De acordo	
Contagem de enterobactérias :	< 100 ufc/g	Máx. 100 ufc/g ou ml De acordo	
<i>Escherichia coli</i> (coliformes) :	Ausente	Ausência De acordo	
<i>Staphylococcus aureus</i> :	Ausente	Ausência De acordo	
<i>Pseudomonas aeruginosas</i> :	Ausente	Ausência De acordo	
<i>Salmonella sp</i> :	Ausente	Ausência De acordo	
TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO			
Especificação	Resultado	Método utilizado	1-Identificação por colorimetria 2-Espectrometria na região ultravioleta-visível 3-Cromatografia por camada delgada 4-Outros
CONCLUSÃO DA ANÁLISE Aprovado		DATA DA ANÁLISE 06/02/2014	DATA DA IMPRESSÃO
OBS			
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ALONSO, Jorge R. Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas, 1994. WAGNER, H., BLADT, S., Plant Drug Analyses, A Thin Layer Chromatography Atlas, 2ª ed. Springer-Verlag, Alemanha, 1996.			
• AS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS PRESENTES NESTE LAUDO ATINGEM AOS LIMITES ESTABELECIDOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE E SUA VALIDADE SERÁ DESCONSIDERADA CASO O PRODUTO SEJA MANIPULADO OU ARMAZENADO EM LOCAIS INADEQUADOS. • NA CORRESPONDE A TESTE NÃO APLICÁVEL. • A ALTERAÇÃO DE COR PODERA OCORRER POR SE TRATAR DE PRODUTO NATURAL.			

Apêndice 4 - Laudo de controle de qualidade do *P. niruri* Lote 1

Vigilância Sanitária CEVS 353870901-519-000001-1-6 M.S. 1.05.983-7	CONTROLE DE QUALIDADE Laudo de Análise Flores e ervas Com. Farm. Ltda. - Estrada Vicente Bellini, 175 - Piracicaba - SP CNPJ: 00.602.210/0001-50 E-mail: florien@florien.com.br Website: www.florien.com.br Fone: (19) 3429-1199	Farmacêutica Responsável: Dra. Paula Mariana Pezzatti CRF-SP 35044
EMPRESA BRASILEIRA DE RADIAÇÕES LTDA.																																												
INFORMAÇÕES GERAIS																																												
Nosso Lote : 052625 Nomenclatura : QUEBRA PEDRA Nome científico : Phyllanthus niruri Origem : Brasil	Parte utilizada : Planta inteira Esterilização : Houve Manufatura : 03/2014 Lote de origem : 1	Validade/ fornecedor : 03/2016 Validade/ nosso lote : 03/2016 Método de secagem : Estufa																																										
ASPECTOS MACRO E MICROSCÓPICOS Folhas glabras, curto-pecioladas, com nervuras claras no dorso. Raiz marrom com o centro esbranquiçado Micro: Caule em desenvolvimento secundário exibe epiderme unistratificada, estômatos subepidemicamente encontra-se camadas de células colenquimáticas, Células isodiamétricas evidentes ou não com grãos de amido.																																												
CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS																																												
Cor : Castanho esverdeado	Odor : Característico	Sabor : Característico																																										
CARACTERÍSTICAS FÍSICO - QUÍMICAS																																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Aspecto</th> <th>Especificação</th> <th>Resultado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aspecto</td> <td>NA</td> <td>De acordo</td> </tr> <tr> <td>Elementos estranhos</td> <td>Máximo 3%</td> <td>De acordo</td> </tr> <tr> <td>Umidade</td> <td>De 2 a 14 %</td> <td>10,2%</td> </tr> <tr> <td>Cinzas totais</td> <td>De 2 a 11 %</td> <td>6,38%</td> </tr> <tr> <td>Cinzas insolúveis</td> <td>De 0,1 a 4 %</td> <td>1,72%</td> </tr> <tr> <td>Metais pesados</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>	Aspecto	Especificação	Resultado	Aspecto	NA	De acordo	Elementos estranhos	Máximo 3%	De acordo	Umidade	De 2 a 14 %	10,2%	Cinzas totais	De 2 a 11 %	6,38%	Cinzas insolúveis	De 0,1 a 4 %	1,72%	Metais pesados	NA	NA	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Especificação</th> <th>Resultado</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Solubilidade</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Densidade</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Líquido extrator</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Teor alcoólico</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Resíduo seco</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>		Especificação	Resultado	pH	NA	NA	Solubilidade	NA	NA	Densidade	NA	NA	Líquido extrator	NA	NA	Teor alcoólico	NA	NA	Resíduo seco	NA	NA	
Aspecto	Especificação	Resultado																																										
Aspecto	NA	De acordo																																										
Elementos estranhos	Máximo 3%	De acordo																																										
Umidade	De 2 a 14 %	10,2%																																										
Cinzas totais	De 2 a 11 %	6,38%																																										
Cinzas insolúveis	De 0,1 a 4 %	1,72%																																										
Metais pesados	NA	NA																																										
	Especificação	Resultado																																										
pH	NA	NA																																										
Solubilidade	NA	NA																																										
Densidade	NA	NA																																										
Líquido extrator	NA	NA																																										
Teor alcoólico	NA	NA																																										
Resíduo seco	NA	NA																																										
TESTES DE IDENTIFICAÇÃO Positivo para Taninos e Flavonóides 1																																												
1-Identificação por colorimetria 2-Espectrometria na região ultravioleta-visível 3-Cromatografia por camada delgada 4-Outros																																												
CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS																																												
Análise Contagem padrão em placas : < 10000 ufc/g Bolores e leveduras : < 100 ufc/g Contagem de enterobactérias : < 100 ufc/g Escherichia coli (coliformes) : Ausente Staphylococcus aureus : Ausente Pseudomonas aeruginosas : Ausente Salmonella sp : Ausente	Especificação Máx. 10.000 ufc/g Máx. 100 ufc/g ou ml Máx. 100 ufc/g ou ml Ausência Ausência Ausência Ausência	Resultado De acordo De acordo De acordo De acordo De acordo De acordo																																										
TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO																																												
Especificação	Resultado	Método utilizado																																										
		1-Identificação por colorimetria 2-Espectrometria na região ultravioleta-visível 3-Cromatografia por camada delgada 4-Outros																																										
CONCLUSÃO DA ANÁLISE Aprovado																																												
DATA DA ANÁLISE 29/05/2014																																												
DATA DA IMPRESSÃO																																												
OBS																																												
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS WAGNER, H., BLADT, S. Plant Drug Analyses, A Thin Layer Chromatography Atlas, 2ª ed. Springer-Verlag, Alemanha, 1996.																																												
• AS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS PRESENTES NESTE LAUDO ATENDEM AOS LIMITES ESTABELECIDOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE E SUA VALIDADE SERÁ DESCONSIDERADA CASO O PRODUTO SEJA MANIPULADO OU ARMAZENADO EM LOCAIS INADEQUADOS. • "NA" CORRESPONDE A TESTE NÃO APLICÁVEL. • ALTERAÇÃO DE COR PODERÁ OCORRER POR SE TRATAR DE PRODUTO NATURAL.																																												

Apêndice 5 - Laudo de controle de qualidade do *P. niruri* Lote1/0510

Santosflora
ERVAS, ESPECIARIAS E
EXTRATOS SECOS

Santosflora Comércio de Ervas Ltda.
Rua Tuiuti, 718/720 - CEP 03081-015
São Paulo - SP - Brasil - Fone: +55 11 2091-8787 - Fax: +55 11 2091-6387

Controle de qualidade
Laudo Técnico e Identificativo

E-mail: santosflora@santosflora.com.br
www.santosflora.com.br

Ref N/ Pedido: 0110004087

Registro IBAMA: 35867
CMVS: 355030801-109-00092-
Autorização ANVISA: 1.04.604-1
Registro CRF: 2-02635-0101
Data: 1/6/2010

NOMENCLATURA: QUEBRA PEDRA RASURADO

Nome científico (gênero/espécie): <i>Phyllanthus niruri</i>	Esterilização: Não Houve
Identificação botânica: <i>Phyllanthus niruri</i>	Família: Euphorbiaceae
Parte utilizada: Planta inteira	Origem: Brasil
Manufatura/Val (mês/ano): 05/2010 - 05/2013	Lote: QUEPR01/0510
Método de secagem: À sombra	

Características organolépticas e identificação macroscópica e microscópica:

Talos finos de coloração esverdeada, apresentando no corte transversal a coloração branco-esverdeada. Folhas glabras, curto-pecioladas, com nervuras claras no dorso. Raiz marrom com o centro esbranquiçado. Sabor e odor característicos. Pó higroscópico de coloração esverdeada com presença de pontos esbranquiçados, sabor e odor característicos.

Teste de pureza e integridade:
Umidade: 7.22% (*esp. máx. 17%), Cinzas totais: 5.36% (**esp. máx. 18%), Cinzas insolúveis: 3.15% (**esp. máx 15%).

Teor de Taninos Totais: 2.7% (*esp. mín 1.5%).
Análise de princípios ativos e/ou marcadores:

ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS

ANÁLISE	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADOS
Contagem total	Máx. 10.000 UFC/g	N.R.
Bolores e leveduras	Máx. 1.000 UFC/g	N.R.
Enterobactérias	Ausência/g	N.R.
<i>E. coli</i>	Ausência/10g	N.R.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausência/g	N.R.
<i>Pseudomonas</i> sp	Ausência/g	N.R.
<i>Salmonella</i> sp	Ausência/10g	N.R.

*ARMAZENAR EM LOCAL SECO E AREJADO, LONGE DE UMIDADE E CALOR.
*N.R. REFERE-SE A TESTE NÃO REALIZADO.
*ALTERAÇÃO DE COR PODERÁ OCORRER DEVIDO SE TRATAR DE PRODUTO NATURAL.
*A VALIDADE SERÁ DESCONSIDERADA CASO O PRODUTO SEJA MANIPULADO OU ARMAZENADO EM LOCAIS INADEQUADOS.

* Farm. Brasileira 4ª Edição, 2003 (pág. 246).
** Especificação Interna.
Manter e armazenar este produto em temperatura ambiente.

FERNANDA BAFFA
CRF/SP: 37.983
Farmacêutica Responsável:

Apêndice 6 - Laudo de identificação do *P. niruri*

PLANTAS / PÓS / RASURAS / EXTRATO SECO DE PLANTA

MATERIAL SAFETY DATA SHEET**IDENTIFICAÇÃO DA COMPANHIA E PRODUTO****Fornecedor**

SANTOSFLORA COMÉRCIO DE ERVAS LTDA
Rua Tuiuti, 720 – Tatuapé – SP
CEP 03081-015 – Fone: (11) 2091-8787

INGREDIENTES PERIGOSOS

Nenhum presente. Este MSDS deve ser retido e disponível para funcionários e outros usuários deste produto.

EMERGÊNCIA

Nenhum material perigoso presente. O material possui odor e sabor característico.

EFEITOS POTENCIAIS À SAÚDE

Inalação	Não determinado
Contato com a pele	Não determinado
Contato com os olhos	Não determinado
Efeitos potenciais ao meio ambiente	Não determinado

MEDIDAS PRIMEIROS SOCORROS

Olhos: Remova lentes de contato. Lave imediatamente os olhos com água em abundância. Procure orientação médica, se a irritação persistir.

Pele: Lave as áreas afetadas com água em abundância.

Inalação: Nenhum tratamento específico é necessário, desde que este material não é considerado perigoso por inalação. Se exposto a níveis excessivos, remova para o ar fresco e procure atenção médica, se tosse ou outros sintomas se desenvolverem.

Ingestão: Lave a boca e garganta abundantemente com água. Não induza ao vômito. Procure atenção médica, se necessário.

MEDIDAS DE COMBATE AO FOGO

Flash Point	Substância não reativa
Meio de Extinção	Água, Pó químico, Dióxido de Carbono, Espuma
Procedimentos Especiais de Combate ao Fogo	Nenhum conhecido

MEDIDAS DE DERRAMAMENTO ACIDENTAL

Procedimentos para Vazamento e Derramamento: Se um volume muito grande for derramado, use máscara durante a limpeza e disponha o material para minimizar a inalação.

MANUSEIO E ESTOQUE

Temperatura Estoque (min./máx.)	15°C / 35°C
Sensibilidade especial	Calor e Umidade
Precauções e manuseio de estocagem	Estoque em uma área limpa e seca sem extremos de calor ou frio
Preparado Por	Fernanda Baffa
Cargo	Farmacêutica Responsável
Data de Aprovação	04/02/2010

A Santosflora não assume responsabilidade legal para uso ou auxílio sobre esses dados

Apêndice 8 - Instrução de coleta de urina de 24h sem conservantes

DIVISÃO DE LABORATÓRIO CENTRAL

PROTEINÚRIA, GLICOSÚRIA, SÓDIO, POTÁSSIO,
URÉIA, CREATININA, CORTISOL URINÁRIO, CLORETO
(CLORO)AMILASE, ELETROFORESE DE PROTEÍNA, LÍTIQ,
IMUNOFIXAÇÃO, ÁCIDO 5-HIDROXI-INDOL ACÉTICO (5HIA),
DOSAGEM DE LAMBA E LAMBDA

COLETA DE URINA DE 24 HORAS SEM CONSERVANTES

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- Favor identificar adequadamente o (s) frasco (s) contendo urina, colocando: nome completo e data da coleta, em letra legível.
- Os frascos serão fornecidos pela Divisão de Laboratório Central.
- **Manter o frasco longe do alcance das crianças.**
- Ao iniciar o período de coleta, esvazie a bexiga completamente e a partir de então, até o dia seguinte no mesmo horário, colher toda a urina, inclusive aquelas emitidas durante a madrugada (se acordar para urinar) e a primeira da manhã seguinte.
- Conservar a urina em geladeira durante a coleta até entregar ao Laboratório, sempre em frasco (s) devidamente tampado(s).
- Enviar o (s) frasco (s) ao Laboratório Central assim que acabar o período de coleta, trazendo a solicitação de exame feita pelo médico.

Paciente Ambulatorial do ICHC

Local de entrega: Av. Dr. Enéas de Carvalho de Aguiar, 155
Segunda a sexta-feira 07:00h às 13:00h

Apêndice 9 - Instrução de coleta de urina de 24h com conservante alcalino

DIVISÃO DE LABORATÓRIO CENTRAL

**ÁCIDO ÚRICO URINÁRIO
COLETA DE URINA DE 24 HORAS**

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- Favor identificar adequadamente o (s) frasco (s) com urina, colocando: Nome completo e data e hora da coleta, em letra legível.
- Os frascos serão fornecidos pela Divisão de Laboratório Central.
- **Estes frascos contêm conservantes alcalino.**
- **Manter o frasco longe do alcance das crianças.**
- Ao iniciar o período de coleta, esvazie a bexiga completamente e a partir de então, até o dia seguinte no mesmo horário, colher toda a urina, inclusive aquelas emitidas durante a madrugada (se acordar para urinar) e a primeira da manhã seguinte.
- Conservar a urina **em local ventilado nunca em geladeira** durante a coleta até entregar ao Laboratório, sempre em frasco (s) devidamente tampado (s).
- Enviar o (s) frasco (s) ao Laboratório Central assim que acabar o período de coleta, trazendo a solicitação de exame feita pelo médico.

Paciente Ambulatorial do ICHC

Local de entrega: Av. Dr. Enéas de Carvalho de Aguiar, 155
Segunda a sexta-feira 07:00h às 13:00h

Versão 03 (26-04-2011)

Apêndice 10- Instrução de coleta de urina de 24h com conservante ácido

DIVISÃO DE LABORATÓRIO CENTAL

CÁLCIO URINÁRIO, CITRATO URINÁRIO, COBRE
MAGNÉSIO URINÁRIO, FOSFÓRO URINÁRIO,
ÁCIDO 5HIDROXI – INDOL ACÉTICO (5HIA)

COLETA DE URINA DE 24 HORAS COM
CONSERVANTE ÁCIDO

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- Favor identificar adequadamente o (s) frasco (s) contendo urina, colocando: Nome completo e data da coleta, em letra legível.
- Os frascos serão fornecidos pela Divisão de Laboratório Central.
- **Estes frascos contém conservante ácido tóxico, CUIDADO.**
- **Manter o frasco longe do alcance das crianças.**
- Ao iniciar o período de coleta esvazie a bexiga completamente e a partir de então, até o dia seguinte no mesmo horário, colher toda a urina, inclusive aquelas emitidas durante a madrugada (se acordar para urinar) e a primeira da manhã seguinte.
- Conservar a urina em geladeira durante a coleta até entregar ao Laboratório, sempre em frasco (s) devidamente tampado (s).
- Enviar o (s) frasco (s) ao Laboratório Central assim que acabar o período de coleta, trazendo a solicitação de exame feita pelo médico.
- **Podem ser dosados os exames de glicosúria, uréia, creatinina, neste frasco.**

Paciente Ambulatorial do ICHC

Local de entrega: Av.Dr. Enéas de Carvalho de Aguiar,155

Segunda a sexta-feira 07:00 h às 13:00h

Versão 03 (26-04-2011)

Apêndice 11

Orientações para o preparo da infusão (chá de quebra pedra)

1 envelope de chá (4,5g)

250 ml de água (1 copo ou 1 caneca cheia)

Modo de preparo:

Coloque a quantidade de água filtrada para ferver. Aguarde levantar fervura e desligue o fogo.

Coloque a quantidade de 1 envelope da planta seca numa xícara e despeje a água quente.

Tampe a xícara com um pires e deixe abafar por 15 minutos.

Coe em peneira fina

Tome quente ou frio, puro ou com algumas gotas de adoçante.

Atenção:

Não guarde o chá preparado por mais 24h. Deve ser tomado após o preparo (manhã e noite). Não adicione açúcar.

Tome 2 xícaras do chá ao dia:

PERÍODO: / / a / /

Apêndice 12

Registro do consumo de líquidos e eventuais sintomas

Nome do paciente: _____

Favor anotar as informações durante todos os dias do estudo:

[illegible]

Apêndice 13

Tabela: Número de cálculos por paciente avaliados pela ultrassonografia nas diferentes etapas do estudo

Paciente	Cálculos (N)		
	N	Basal	<i>P. niruri</i>
1	2	1	1
2	2	0	0
3	4	3	8
4	8	4	5
5	2	2	4
6	1	1	1
7	3	3	-
8	2	2	1
9	1	0	0
10	6	0	6
11	2	1	0
12	2	6	3
13	1	1	1
14	2	1	1
15	4	2	-
16	4	2	1
17	2	1	2
18	2	2	2
19	7	11	17
20	4	2	2
21	3	2	2
22	3	1	1
23	4	1	3
24	1	0	0
25	1	0	-
26	1	0	0
27	6	1	1
28	3	6	6

continua

Tabela: Número de cálculos por paciente avaliados pela ultrassonografia nas diferentes etapas do estudo

Paciente	Cálculos (N)		
	N	Basal	<i>P. niruri</i>
			"Wash out"
29	10	1	1
30	5	6	3
31	3	0	0
32	3	1	3
33	3	3	1
34	2	0	1
35	5	1	1
36	3	2	1
37	4	2	3
38	7	6	0
39	7	5	6
40	3	1	1
41	1	2	3
42	5	1	0
43	1	1	-
44	3	3	3
45	2	4	9
46	3	3	5
47	1	0	0
48	4	1	4
49	2	1	1
50	1	3	4
51	1	2	3
52	4	3	7
53	2	0	1
54	3	0	3
55	6	4	5
56	3	1	-

NOTA: N=56 (Basal e *P. niruri*);
N=51 ("Wash Out")