

Urtica dioica: uma revisão dos estudos das suas propriedades farmacológicas

Urtica dioica's pharmacological properties through the revision study

Naiana G. P. B. Lima¹, Analúcia G. S. Cabral², Fabíola F. Furtado³, Ígor P. de Barros Lima⁴ & Rui O. Macedo⁵

RESUMO – A Fitoterapia é a prática do uso de plantas ou suas partes com a finalidade terapêutica. A busca por novos fitoterápicos estimulou a pesquisa clínica das plantas medicinais, fortalecendo a confiabilidade na eficácia e segurança. O presente trabalho, através de uma revisão na literatura técnica científica, propõe-se a conhecer o perfil farmacológico, toxicológico e uso popular da *Urtica dioica*.

PALAVRAS-CHAVE – Fitoterapia, plantas medicinais, *Urtica dioica*.

SUMMARY – The herbal therapy is the practice of using plants or its parts to therapeutic purpose. The search for new herbal medications has stimulated the medical plants clinical research, strengthening the reability on its efficiency and safety. This study, through the revision in scientific literature intends to identify the *Urtica dioica*'s (*Urticaceae*) pharmacological, toxicological and folk use profile.

KEYWORDS – Herbal therapy, medicinal plant, *Urtica dioica*.

INTRODUÇÃO

A família Urticaceae compreende cerca de 40 gêneros e mais de 700 espécies de plantas monóicas e dióicas, de distribuição em regiões tropicais e subtropicais do mundo (KAVALALI, 2003). O gênero *Urtica* contém aproximadamente 80 espécies herbáceas distribuídas pelo mundo, concentradas em ambientes temperados do hemisfério norte. (FRIIS, 1993). Dentre as espécies deste gênero, foi escolhida para esta revisão, a *Urtica dioica*.

No nordeste do Brasil, a *Urtica dioica*, conhecida popularmente por urtiga, é uma erva daninha comum que pode causar uma larga escala de reações cutâneas. O contato com os pêlos nos caules e nas folhas causa a liberação de diversas substâncias biologicamente ativas. (EMMELIN & FELDBERG, 1947; SCOTT & THOMAS, 1997; ANDERSON & *et al.*, 2003; HADDAD JUNIOR, 2004). No entanto, *U. dioica* tem uma longa história de uso ao redor do mundo, como medicamento (WILT & *et al.*, 2000), alimento (JARI' C & *et al.*, 2007; GUIL-GUERRERO & *et al.*, 2003) e produção têxtil. (PATTEN, 1993; BREDEMANN, 1959; GRAFE, 1928).

Urtica dioica é uma planta herbácea perene, possui rizomas lenhosos, caules simples ou pouco ramificado com 40-100 cm de altura. Caule e pecíolo cobertos densamente ou, às vezes, escassamente com pêlos. As folhas são ovais, às vezes lanceoladas (JIARUI & *et al.*, 2003). Essa espécie possui componentes pertencentes a várias classes químicas, tais como ácidos graxos, ácidos

triterpênicos, cumarinas, fenilpropanóides, lignanas e ceramidas. (CHAURASIA & WICHTL, 1986a,b, 1987a,b; KRAUS & SPITELLER, 1991a, 1991b; WHO, 2002). CHAURASIA & WICHTL (1987a) isolaram flavonóides glicosilados pela primeira vez das flores da *U. dioica* e identificaram sua estrutura pelos métodos cromatográficos e espectroscópicos (UV, RMN-¹H, RMN-¹³C).

As plantas representam uma importante fonte de drogas, considerando a ampla diversidade de moléculas com um potencial medicinal e podem ter uma efetiva contribuição na pesquisa de novos produtos bioativos. (YUNES & CALIXTO, 2001; PINTO *et al.*, 2002; GILANI & RAHMAN, 2005) A exploração desse potencial medicinal requer estudos etnofarmacológicos, químicos, farmacológicos e toxicológicos. Considerando estes fatos, o presente artigo apresenta uma revisão dos usos na medicina popular e propriedades farmacológicas e toxicológicas da *Urtica dioica*.

DESENVOLVIMENTO

Revisão bibliográfica

• Ensaio farmacológico pré-clínicos

O extrato aquoso da *U. dioica* demonstrou uma atividade antimicrobiana, atividade antiúlcera contra ulcerogêneses induzidas pelo etanol e efeito analgésico no estiramento induzido pelo ácido acético, além de uma poderosa atividade antioxidante. (GÜLÇIN & *et al.*, 2004) (Tabela I). A propriedade antioxidante tam-

Recebido em 29/01/2008

Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica "Delby Fernandes de Medeiros", Universidade Federal da Paraíba, Caixa Postal 5009, 58051-970, João Pessoa, PB, Brasil – ¹Farmacêutica-Industrial pela UFPB, Especialista em Manipulação Magistral Alopática pelo Instituto Racine e Mestranda do Programa Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos – ²Farmacêutica pela UFPB e Mestranda do Programa Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos – ³Farmacêutica pela UFPB e Mestranda do Programa Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos – ⁴Farmacêutico-Bioquímico pela UEPB e Industrial pela UFPB, aluno especial de Mestrado do Programa Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos – ⁵Farmacêutico-Industrial pela Universidade Federal de Pernambuco, Mestre em Farmácia pela UFRGS e Doutorado em Química (Química Analítica) [SP-Capital] pela USP, atualmente é professor titular da Universidade Federal da Paraíba e professor do Programa Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

TABELA I
Atividades biológicas *in vitro* para os extratos da *Urtica dioica*

| Atividades | Microorganismo | Referência |
|--------------------------------|---|---|
| Antibacteriano | <i>Actinomyces viscosus</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Campylobacter rectus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Microellobosporia flavea</i> , <i>Salmonella typhosa</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Vibrio cholera</i> | Beschia & et al., 1982; Brantner & Grein, 1994; Dornberger & Lich, 1982; Gulcin & et al., 2004; Haq, 1982, Van Der Weijden & et al., 1998 |
| Antifúngico | <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Ceratocystis ulmi</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Fusarium solana</i> , <i>Phoma exigua</i> , <i>Phytophthora carotovora</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Microsporium cookei</i> , <i>Microsporium gypseum</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Trichoderma viride</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> | Chesne & et al., 1984; Gulcin & et al., 2004; McCutcheon & et al., 1994 |
| Anti-helmíntico | <i>Ascaris lumbricoides</i> | Singh, 1982 |
| Antimalárico | <i>Plasmodium falciparum</i> D-6, <i>Plasmodium falciparum</i> W-2 | Grzybek & et al., 1997 |
| Antiviral | Virus-Herpes Type 2, Virus-Influenza A2, Virus-Vaccinia, Virus-Poliiovirus II, Virus-Herpes Simplex, Virus-Ranikhet | Amoros & et al., 1977; Aswal & et al., 1984; May, 1978 |
| Inibição Transcriptase Reversa | Vírus-Hiv-1 | Grzybek & et al., 1997 |

bém foi verificada em tecidos de músculos isquêmicos (CETINUS & et al., 2005). O mecanismo pelo qual a urtiga promove seus efeitos seria por uma diminuição da peroxidação lipídica e enzimas do fígado, bem como, o aumento da atividade do sistema de defesa antioxidante nos ratos tratados com CCl_4 (KANTER & et al., 2005). Diversos estudos com *Urtica dioica* ressaltam uma intensa atividade antioxidante, como foi evidenciado pelos estudos de OZEN & et al. (2003); KANTER & et al. (2003) e PETLEVSKI & et al., (2003). Foram encontrados três estudos pré-clínicos que avaliam atividade antiinflamatória (Tabela IV). KOCH (2001) avaliou a atividade da ciclooxigenase e lipoxigenase-5 para o extrato hexânico da Urtiga.

Estudos realizados por DAHER & et al. (2006a) demonstraram que o extrato aquoso e etanólico de *Urtica dioica* foram capazes de reduzir os níveis de colesterol em ratos submetidos a uma dieta hiperlipídica, sem alterações hepáticas, do mesmo modo a urtiga foi capaz de prevenir a hepatotoxicidade causada por tetracloreto de carbono (CCl_4) em ratos (TÜRKDOGAN & et al., 2003). Outro efeito atribuído a urtiga, de extrema relevância e descrito em alguns trabalhos, é sua atividade hipoglicemiante. O extrato de urtiga foi capaz

de diminuir de forma significativa os níveis de glicose em ratos diabéticos (PETLEVSKI & et al., 2001). Estudos posteriores demonstraram que o extrato aquoso de urtiga apresentou efeito anti-hiperglicêmico significativo. Este efeito pode ser causado, em parte, pela redução da absorção intestinal de glicose (BNOUHAM & et al., 2003). ONAL & et al. (2005) demonstraram que o efeito hipoglicêmico devia-se à inibição da enzima α -glicosidase, sendo extremamente relevante no controle de hiperglicemias em casos de Diabetes tipo 2.

• **Usos descritos na medicina popular da urtiga (*U. dioica*)**

Urtica dioica transformou-se em uma fonte da medicina popular para o tratamento de muitas doenças. Vários autores (PATTEN, 1993; WETHERIT, 1992; GÖZÜM & et al., 2003; AKBAY & et al., 2003; GÖZÜM & et al., 2007; SUKRAN, 2007) relatam em seus artigos diversas finalidades de utilização para a urtiga. As principais indicações de uso da *Urtica dioica* são para diabetes e para reumatismo. (Tabela II)

O uso da urtiga para tratar enfermidades é muito antigo: na Grécia, Hipócrates mencionava que as mulheres utilizavam o decocto das sementes secas de urtiga como contraceptivo. (JOCHLE, 1962) De acordo

TABELA II
Usos populares da *Urtica dioica*

| Uso popular | Parte utilizada da planta | Referência |
|------------------|---|--|
| Analgésico | Partes aéreas | Yazicioglu & Tuzlaci, 1996 |
| Anti-helmíntico | Planta inteira; Raízes | Manandhar, 1995a; Srivastava, 1993 |
| Antialérgico | Raízes | Basaran & et al., 1996 |
| Antiinflamatório | Partes aéreas | Basaran & et al., 1996 |
| Asma | Partes aéreas | Antonone & et al., 1988 |
| Bronquite | Partes aéreas | Tabata & et al., 1994 |
| Câncer | Folhas; Partes aéreas | Sezik & et al., 1992; Yazicioglu & Tuzlaci, 1996 |
| Depurativo | Folhas; Planta inteira | De Feo & Senatore, 1993; Vazquez & et al., 1997 |
| Diabetes | Folhas; Partes aéreas; Planta inteira; Raízes | Caceres, 1987; Lechner-Knecht, 1982; Neef & et al., 1995; Swanston-Flatt, 1989; Tucakov, 1978; Tuzlaci & Tolon, 2000 |

TABELA II
Usos populares da *Urtica dioica*

(continuação)

| Uso popular | Parte utilizada da planta | Referência |
|--------------------------------|---|---|
| Diarréia | Folhas; Partes aéreas; Planta inteira | Srivastava, 1993; Tabata & <i>et al.</i> , 1994; Zagari, 1993 |
| Diurético | Folhas; Planta inteira | Boukef & <i>et al.</i> , 1982; De Feo & Senatore, 1993; Tita & <i>et al.</i> , 1993 |
| Dor | Partes aéreas; Planta inteira; Raízes | Bhattarai, 1993b; Manandhar, 1995b; Sezik & <i>et al.</i> , 1997; Shrestha & Joshi, 1993; Yesilada & <i>et al.</i> , 1993 |
| Emenagoga | Planta inteira | Bolyard, 1978; Saha & <i>et al.</i> 1961; Suwal, 1970 |
| Estomatites e Faringites | Folhas | Zagari, 1993 |
| Galactogoga | Folhas; Planta inteira | Bhattarai, 1992a, 1992b; Bhattarai, 1993a; Bruckner, 1989 |
| Gengivite e glossite | Folhas | Zagari, 1993 |
| Gota | Partes aéreas; Planta inteira | Lokar & Poldini, 1988; Owen & Johns, 1999 |
| Hemostático | Raízes; Planta inteira | Bhattarai, 1989; Lokar & Poldini, 1988 |
| Hemorróidas | Partes aéreas | Basaran & <i>et al.</i> , 1996; Yazicioglu & Tuzlaci, 1996 |
| Hiperplasia Prostática Benigna | Raízes | Marandola & <i>et al.</i> , 1997 |
| Hipertensão | Planta inteira | Malamas & Marselos, 1992 |
| Hipoglicêmico | Partes aéreas | Fujita & <i>et al.</i> , 1995 |
| Inflamação Renal | Folhas | Caceres, 1987 |
| Menorragia | Planta inteira | Suwal, 1970; Watt & Breyer-Brandwijk, 1962 |
| Paralisia | Partes aéreas | Honda & <i>et al.</i> , 1996 |
| Purgante | Planta inteira | Lokar & Poldini, 1988 |
| Queda de cabelo | Planta inteira; Raízes | Antonone & <i>et al.</i> , 1988; Capasso & <i>et al.</i> , 1982; De Feo & Senatore, 1993; Lokar & Poldini, 1988; Yazicioglu & Tuzlaci, 1996 |
| Resfriado | Partes aéreas; Planta inteira | Yazicioglu & Tuzlaci, 1996; Jain & Puri, 1984; Sezik & <i>et al.</i> , 1997 |
| Reumatismo | Folhas; Partes aéreas; Planta inteira; Raízes | De Feo & Senatore, 1993; Fujita & <i>et al.</i> , 1995; Lokar & Poldini, 1988; Sezik & <i>et al.</i> , 1992; Sezik, & <i>et al.</i> , 1997; Srivastava, 1993; Tabata & <i>et al.</i> , 1994; Vazquez & <i>et al.</i> , 1997; Yazicioglu & Tuzlaci, 1996 |

com MAKORU (1953) o extrato aquoso da planta inteira foi usado como estimulante capilar. VANDER (1972) relata a administração oral de uma infusão de flores e folhas da urtiga para problemas menstruais. As flores e folhas da *U. dioica* foram utilizadas como antitussígeno (LOKAR & POLDINI, 1988).

Vários ensaios pré-clínicos (TAHRI & *et al.*, 2000; TESTAI, 2002; LEGSSYER & *et al.*, 2002) confirmam o uso tradicional da *Urtica dioica* no tratamento e/ou na prevenção da doença cardiovascular. (EL HAOUARI & *et al.*, 2006; ZIYYAT & *et al.*, 1997; JARI'C & *et al.*, 2007).

• Ensaios farmacológicos clínicos

SZENTMIHA LYI & *et al.*, (1998) executaram um estudo clínico, aberto, para avaliar o efeito diurético. Pesquisadores (CHRUBASIK & *et al.*, 1997; RANDALL & *et al.*, 1999; RANDALL & *et al.*, 2000) realizaram ensaios clínicos com *U. dioica* para artrite e reumatismo. HELMS & MILLERE (2006) discutem vários tratamentos alternativos para rinosinusite, entre diversas plantas medicinais, destacam o uso da *Urtica dioica*.

Os extratos etanólicos, metanólicos e hidroalcoólicos da raiz de *Urtica dioica* foram pesquisados para avaliar as atividades da 5 α -redutase, aromatase e elastase (KRAUS & *et al.*, 1991; RHODES & *et al.*, 1993; KOCH, 1995; [KOCH & BIBER, 1995]; KOCH & ARZNEIMITEL, 1995; HARTMANN & *et al.*, 1996; BOMBARDELLI & MORAZZONI, 1997; Mc KINNEY, 1999).

Diversos pesquisadores estudaram a administração oral da *Urtica dioica* no tratamento sintomático de disordens do trato urinário inferior (noctúria, poliúria, retenção urinária) resultado da Hiperplasia Prostática Benigna estágio I e II em homens, como podem ser observados na **Tabela III**.

Três estudos multicêntricos envolvendo homens com o HBP avaliaram a eficácia de um extrato metanólico 20% da raiz de *Urtica*. (FRIESEN, 1988; STAHL, 1984; TOSCH & *et al.*, 1983). ZIEGLER (1982) e OBERHOLZER (1986) examinaram o efeito dos extratos metanólicos a 20% da *U. dioica* e *U. urens* na morfologia da próstata. McCaleb (2000) relata que a dose oral sugerida da *U. dioica* era 240 mg/dia para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata.

Os estudos de WILT & *et al.* (2000), demonstraram sistematicamente a evidência existente a respeito da eficácia e da segurança de compostos fitoterápicos usados para tratar homens com hiperplasia prostática benigna (HPB). Seis agentes fitoterápicos foram encontrados: *Urtica dioica*, *Serenoa repens*, *Hypoxis rooperi*, *Secale cereale*, *Pygeum africanum* e *Curcubita pepo*. SÖKELAND (2000) realizou um estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego envolvendo 543 pacientes com os estágios adiantados de hiperplasia prostática benigna, que receberam finasteride (inibidor 5- α -redutase) ou uma combinação fixa dos extratos de *Serenoa repens* e da *Urtica dioica*. Já MELO & *et al.* (2002) analisaram os resultados de uma combinação

TABELA III
Estudos clínicos da raiz da *U. dioica* na Hiperplasia Prostática Benigna

| Extrato | Quantidade de pacientes | Posologia | Referência |
|----------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Metanólico 20% | 50 | 600 mg/dia por 9 semanas | Vontobel & et al., 1985 |
| Metanólico 20% | 40 | 1200 mg/dia por 6 semanas | Fisher & Wilbert, 1992 |
| Metanólico 20% | 32 | 600 mg/dia por 4-6 semanas | Dathe & Schmid, 1987 |
| Metanólico 20% | 26 | 1200 mg por 3-24 semanas | Feiber, 1988 |
| Etanólico 45% | 10 | 30-150 gotas por 30 dias | Goetz, 1989 |
| Metanólico 20% | 39 | 600-1200 mg/dia por 6 meses | Maar, 1987 |
| Etanólico 40% | 67 | 5 mL diário por 6 meses | Belaiche & Lievoux, 1991 |
| Metanólico 20% | 89 | 600 mg/ dia por 3-24 meses | Djulepa, 1982 |

fixa dos extratos de *Pygeum africanum* e de *Urtica dioica* em pacientes com a HPB.

SCHNEIDER & RÜBBEN (2004) executaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 246 pacientes com síndrome prostática benigna que participaram deste estudo e receberam 459 mg do extrato seco das raízes da urtiga por um ano. SAFARINEJAD (2005) comparou a *Urtica dioica* na dose 36 mg/dia com placebo em 620

pacientes para o alívio dos sintomas do trato urinário inferior.

Dois trabalhos (LOPATKIN & et al., 2005; LOPATKIN & et al., 2006) avaliaram a combinação fixa dos extratos de 160 mg sabal fruta (*Serenoa repens*) e 120 mg do extrato da raiz de urtiga (*U. dioica*) por cápsula em homens idosos que sofriam de sintomas do trato urinário inferior. POPA & et al. (2005) fizeram uma reavaliação de um estudo terapêutico, duplo-cego con-

TABELA IV
Ensaio pré-clínicos e clínicos de *Urtica dioica*

| Atividade | Organismo testado | Referência |
|---|--|---|
| Analgésico | Camundongos, Humanos, Ratos | Gulcin & et al., 2004; Lasheras & et al., 1986; Randall, 1994; Tita & et al., 1993 |
| Antialérgico | Humanos | Mittman, 1990 |
| Antiinflamatório | Ratos | Bombardelli & Morazzoni, 1997; Wagner & et al., 1989; Wagner & et al., 1994 |
| Antioxidante | Camundongos | Ozen & Korkmaz, 2003 |
| Antiandrogênico | Ratos | Bombardelli & Morazzoni, 1997 |
| Antiproliferação de células | Cultura de células | Konrad & et al., 2000 |
| Antiulcerogênico | Ratos | Gulcin & et al., 2004 |
| Diurético | Ratos | Caceres & et al., 1987; Lasheras & et al., 1986; Tahri & et al., 2000; Tita & et al., 1993 |
| Espasmolítico | Porquinho da Índia | Izzo & et al., 1996 |
| Estimulante quimiotático | Humanos | Basaran & et al., 1997 |
| Estimulante uterino | Cachorros Fêmeas | Safin & Petrov, 1969; Starkenstein & Wasserstrom, 1933 |
| Hiperplasia Prostática Benigna | Camundongos, Humanos | Awang, 1997; Bombardelli & Morazzoni, 1997; Bondarenko & et al., 2003; Deitelhoff & et al., 2000; Dreikorn & Schonhofer, 1995; Engelmann & et al., 1996; Engelmann & et al., 2006; Hryb & et al., 1995; Koch, 1995; Krzeski & et al., 1993; Lowe & et al., 1998; Lowe & Fagelman, 1999; Lichiu & Muth, 1997; Lichius & et al., 1999b; Montanari & et al., 1991; Romics, 1987; Sokeland & Albrecht, 1997; Vahlensieck, 1985; Ziegler, 1983 |
| Hipocolesterolêmico | Ratos | Daher & et al., 2006 |
| Hipoglicêmico | Camundongos, Cachorros, Coelhos, Ratos | Bnouham & et al., 2003; Haznagy, 1943; Marx & Adler, 1926; Neef & et al., 1995; Swanston-Flatt & et al., 1989 |
| Hipotensora | Ratos | Lasheras & et al., 1986; Tahri & et al., 2000; Testai & et al., 2002; Tita & et al., 1993 |
| Imunoestimulante | Neutrófilos | Akbay & et al., 2003; Basaran & et al., 1997 |
| Inibição na ligação a globulina ligada ao hormônio sexual | Humanos | Hryb & et al., 1995; Koch & Arzneimittel, 1995; Lowe & Fagelman, 1999; Schmidt, 1983 |
| Psoríase | Humanos | Janosik, 1980 |
| Natriurético | Ratos | Tahri & et al., 2000 |
| Vasoconstritor | Ratos | Legssyer & et al., 2002 |

TABELA V
A DL₅₀ para extratos da *Urtica dioica*

| Extrato | DL ₅₀ | Organismo | Origem | Referência |
|----------------|------------------|-------------|----------|------------------------------|
| Aquoso | 1.721g/Kg | Ratos | Espanha | Baraibar & et al., 1983 |
| Infusão | 1.929g/Kg | Ratos | Espanha | Baraibar & et al., 1983 |
| Hidroalcoólico | >1000mg/Kg | Camundongos | Índia | Aswal & et al., 1984 |
| Aquoso | 3.5mg/Kg | Camundongos | Marrocos | Bnouham & et al., 2003 |
| Decocção | 3615mg/Kg | Camundongos | Espanha | Lasheras & et al., 1986 |
| Hidroalcoólico | 1.721g/Kg | Ratos | Itália | Bombardelli & Morazzoni 1997 |

TABELA VI
Atividades toxicológicas dos extratos da *Urtica dioica*

| Efeito | Organismo testado | Referência |
|---------------------|-------------------------------|--|
| Abortivo | Rato fêmea (Grávidas) | Aswal & et al., 1984; Runnebaum & et al., 1984 |
| Alergênico | Humanos | Bossuyt & Dooms-Goossens, 1994 |
| Antimplantação | Hamster (Grávida); Rato fêmea | Aswal & et al., 1984; Runnebaum & et al., 1984 |
| Embriotóxico | Rato fêmeas (Grávida) | Sharma & et al., 1983 |
| Citotóxico | Cultura de células | Bedoya & et al., 2002; Grzybek & et al., 1997; Lichius & et al., 1999a; May, 1978 |
| Genotoxicidade | Linfócitos | Basaran & et al., 1996 |
| Mitogênico | <i>Salmonella typhimurium</i> | Basaran & et al., 1996 |
| Mutagênico | <i>Salmonella yyphimurium</i> | Basaran & et al., 1996 |
| Produção Dermatites | Humanos | Kulze & Greaves, 1988 |
| Tóxico | Cachorro; Humanos; Ratos | Baraibar & et al., 1983; Bombardelli & Morazzoni, 1997; Bondarenko & et al., 2003; Deitelhoff & et al., 2000; Metzker e Holscher, 1996; Tita & et al., 1993; Ubasheev & et al., 1988 |
| Urticante | Humanos | Oliver & et al., 1991 |

trolado por placebo da preparação combinada do saba-urtiga.

As atividades biológicas da *Urtica dioica* foram muito estudadas, conforme mostra a **Tabelas IV**.

• Ensaio toxicológicos

Os medicamentos obtidos a partir de plantas são usados extensamente para o tratamento e a prevenção de várias doenças e contêm diversos compostos farmacologicamente ativos. Muitas plantas medicinais e medicamentos são terapêuticos em uma dose e tóxicos em outra. A toxicidade relacionada às medicinais tradicionais, tornou-se reconhecida mais extensamente, devido ao fato desses remédios serem utilizados mundialmente. (SAAD & et al., 2006)

A DL₅₀ (Dose Letal Mediana) é a dose que mata aproximadamente 50% dos animais tratados (BERKOWITZ & KATZUNG, 2004). A **Tabela V** mostra a DL₅₀ para *Urtica dioica*.

SCHNEIDER & et al., (1995) realizaram um estudo aberto, multicêntrico em pacientes com estágio I ou II de hiperplasia prostática benigna, no qual foram avaliadas a eficácia e a tolerabilidade de uma preparação da combinação dos extratos *Serenoa repens* e *Urtica*. Apenas 15 pacientes (0.72%) relataram terem desenvolvido efeitos colaterais leves.

Estudos com extratos hidroalcoólicos, liofilizados, aquosos, clorofórmicos e flavonoídicos de *Urtica dioica*, demonstraram as seguintes atividades tóxicas: abortiva, alérgica, citotóxica, genotóxica, mutagênica, dermatite e urticante. Os dados foram compilados em forma de tabela, constando os efeitos, organismo testado e a referência bibliográfica (**Tabela VI**).

As raízes e rizomas secos de *Urtica dioica* L. e *Urtica urens* foram contra-indicadas durante a gravidez, lactação e em crianças com idade de até 12 anos devido a seus efeitos no metabolismo do androgênio e do estrogênio (WHO, 2002). TOSCH & et al. (1983) e VONTOBEL & et al (1985) relataram alguns casos de efeitos colaterais, tais como, a diarreia, dor gástrica, náusea e as reações alérgicas da pele.

CONCLUSÕES

Este trabalho procurou por dados disponíveis na literatura sobre a planta *Urtica dioica* que apresentavam a atividade farmacológica. Pode-se observar que, desde o século passado, a urtiga teve um papel importante em várias enfermidades. Atualmente, esse fato não é diferente, pois, embora já existam várias drogas utilizadas no tratamento da alopecia, diabetes, hiperplasia prostática benigna e reumatismo, há necessidade de pesquisas em busca de novos medicamentos que sejam mais específicos, podendo dessa forma, apresentar menores efeitos adversos.

Desta revisão é aparente que, embora o uso deste fitoterápico esteja aumentando, o estudo sobre os mecanismos da ação da *Urtica dioica* não estão aumentando na mesma proporção. E, a partir desses estudos, permitirá que os resultados clínicos relatados com essa planta medicinal sejam validados ou refutados.

Sugere-se a continuidade dos estudos toxicológicos da urtiga mediante a avaliação citotóxica, genotóxica e tagênica, a partir das premissas de que esta planta é utilizada tanto no tratamento prolongado da hiperplasia prostática benigna, quanto, no tratamento do reumatismo. Como perspectiva acredita-se que a *Urtica dioica* poderá vir a ser importante fitoterápico nos tratamentos clínicos em seres humanos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico Tecnológico-CNPq pelas bolsas concedidas a Naiana G.P.B. Lima, Analúcia G. S. Cabral e Fabíola F. Furtado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKBAY, P.; BASARAN, A.A.; UNDEGER, U & BASARAN, N. *In vitro* immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytother Res.* 2003 17 (1) pp. 34-37.

2. AMOROS, M.; FAUCONNIER, B & GIRRE, L. Antiviral effects of some plant extracts. *Ann Pharm Fr.* 1977 35: 371-376.
3. ANDERSON, B.E.; MILLER, C.J & ADAMS, D.R. Stinging nettle dermatitis. *Am J Contact Dermat.* 2003 14(1): 44-6.
4. ANTONONE, R.; DE SIMONE, F.; MORRICA, P & RAMUNDO, E. Traditional phytotherapy in the roccamonfina volcanic group, Campania, Southern Italy. *J Ethnopharmacol.* 1988 22 (3): 295-306.
5. ASWAL, B.S.; BHAKUNI, D.S.; GOEL, A.K.; KAR, K. & et al. Screening of indian plants for biological activity: Part X. *Indian J Exp Biol.* 1984 22 (6): 312-332.
6. AWANG, D.V.C. Saw Palmetto, African Prune and stinging nettle for benign prostatic hyperplasia (BPH). *Can Pharm J.* 1997 130 (9): 37-44-62.
7. BARAIBAR, C.; BRONCANO, F.J.; LAZARO-CARRASCO, M.J.; RUBUELTA, M & VILLANUA, L. Acute and chronic toxicity studies on nettle (*Urtica dioica* L.). *An Bromato.* 1983 35 (1): 99-103.
8. BASARAN, A.A.; YU, T.W.; PLEWA, M.J & ANDERSON, D. An investigation of some turkish herbal medicines in salmonella typhimurium and in the comet assay in human lymphocytes. *Teratogen Carcinogen Mutagen.* 1996 16 (2): 125-138.
9. BASARAN, A.A.; CERITOGLU, I.; UNDEGER, U & BASARAN, N. Immunodulatory activities of some turkish medicinal plants. *Phytother Res.* 1997 11 (8): 609-611.
10. BEDOYA, L.M.; PALOMINO, S.S.; ABAD, M.J.; BERMEJO, P & ALCAMI, J. Screening of selected plant extracts for in vitro inhibitory activity on Human Immunodeficiency Virus. *Phytother Res.* 2002 16 (6): 550-554.
11. BELAICHE, P & LIEVOUX, O. Clinical studies on the palliative treatment of prostatic adenoma with extract of *Urtica* root. *Phytotherapy Research*, 1991 5: 267-269.
12. BERKOWITZ, B.A & KATZUNG, B.G. *Basic & Clinical Evaluation of New Drugs.* In: KATZUNG, B. G. Basic & Clinical Pharmacology. New York: McGraw-Hill, 2004. 9th ed. Cap. 5.
13. BESCHIA, M.; LEONTE, A & OANCEA, I. Phenolic components with biological activity in vegetable extracts. *Bul Univ Galati* fasc 6. 1982 5: 59-63.
14. BHATTARAI, N.K. Traditional phytotherapy among the sherpas of helambu, Central Nepal. *J Ethnopharmacol* 1989 27 (1/2): 45-54.
15. BHATTARAI, N.K. Medical ethnobotany in the karnali zone, Nepal. *Econ Bot* 1992a 46 (3): 257-261.
16. BHATTARAI, N.K. Folk use of plants in veterinary medicine in Central Nepal. *Fitoterapia.* 1992b 63 (6): 497-506.
17. BHATTARAI, N.K. Medical ethnobotany in the rapti zone, Nepal. *Fitoterapia.* 1993a 64 (6): 483-493.
18. BHATTARAI, N.K. Folk herbal medicines of dolakha district, Nepal. *Fitoterapia.* 1993b 66 (5): 387-395.
19. BNOUHAM, M.; MERHFOUR, F.Z.; ZIYYAT, A. & et al Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia.* 2003 74(7-8):677-81.
20. BOLYARD, J.L. *Medicinal plants of southeastern Kentucky.* 1978. Thesis-Miami University Oxford Ohio, USA.
21. BOMBARDELLI, E & MORAZZONI, P. *Urtica dioica* L. *Fitoterapia.* 1997 68:387-401.
22. BONDARENKO, B.; WALTHER, C.; FUNK, P.; SCHLAFKE, S & ENGELMANN, U. Long-term efficacy and safety of Pro 160/120 (A Combination of Sabal and *Urtica* Extract) in patients with lower urinary tract symptoms (Luts). *Phytomedicine Suppl.* 2003 10 (4): 53-55.
23. BOSSUYT, L & DOOMS-GOOSSENS, A. Contact sensitivity to nettles and camomile in 'alternative' remedies. *Contact Dermatitis.* 1994 31 (2): 131-132.
24. BOUKEF, K.; SOUISSI, H.R & BALANSARD, G. Contribution to the study on plants used in traditional medicine in Tunisia. *Plant Med Phytother.* 1982 16 (4): 260-279.
25. BRANTNER, A & GREIN, E. Antibacterial activity of plant extracts used externally in traditional medicine. *J Ethnopharmacol.* 1994 44 (1): 35-40.
26. BREDEMANN, G. Die große Brennessel *Urtica dioica* L. Forschung uEber ihren Anbau zur Fasergewinnung. Akademieverlag, 1959. Berlin, Germany.
27. BRUCKNER, C. The use of plant galactagogues in middle Europe. *Gleditschia.* 1989 17 (2): 189-201.
28. CACERES, A.; GIRON, L.M & MARTINEZ, A.M. Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J Ethnopharmacol.* 1987 19 (3): 233-245.
29. CAPASSO, F.; DE SIMONE, F & SENATORE, F. Traditional phytotherapy in the Agri Valley, Lucani, southern Italy. *J Ethnopharmacol.* 1982 6 (2) pp. 243-250.
30. CETINUS, E.; KILINC, M.; INANC, F.; KURUTAS, E.B & BUZKAN, N. The role of *Urtica dioica* (urticaceae) in the prevention of oxidative stress caused by tourniquet application in rats. *Tohoku J Exp Med.* 2005 205(3): 215-21.
31. CHAURASIA, N & WICHTL, M. Phenylpropane and lignane aus der wurzel von *Urtica dioica* L. *Dtsch Apoth Ztg.* 1986a 126: 1559-1563.
32. CHAURASIA, N & WICHTL, M. Scopoletin, 3- β -Sitosterin und Sitosterin-3- β -D glucosid aus Brennessel wurzel (*Urtica radix*). *Dtsch Apoth Ztg.* 1986b 126: 81-83.
33. CHAURASIA, N & WICHTL, M. Flavonolglykoside aus *Urtica dioica*. *Planta Medica*, 1987a: 432-434.
34. CHAURASIA, N & WICHTL, M. Sterols and steryl glycosides from *Urtica dioica*. *J. Nat Prod.* 1987b 50: 881-885.
35. CHESNE, C.; AMOROS, M & GIRRE, L. Antifongic screening of higher plants. Effect of 49 indigenous plants on 11 phytopathogenic fungi. *Ann Pharm Fr.* 1984 42 (1): 27-33.
36. CHRUBASIK, S.; ENDERLEIN, W.; BAUER, R & GRABNER, W. Evidence for antirheumatic effectiveness of herba *Urtica dioica* in acute arthritis: a pilot study. *Phytomedicine.* 1997 4 (2): 105-108.
37. DATHE, G & SCHMID, H. Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Doppelblindstudie mit Extraktum Radicis Urticae (ERU). *Urologie [B]*, 1987 27:223-226.
38. DAHER, C.F.; BAROODY, K.G & BAROODY, G.M. Aqueous (150 mg/kg/day) and to a lesser extent petroleum ether (20 mg/kg/day) extract of *Urtica dioica* given for 30 days to rats fed with normal or high-fat diet, improved the blood lipid profile. *Fitoterapia.* 2006a 77(3):183-8.
39. DAHER, C.F.; BAROODY, K.G & BAROODY, G.M. Effect of *Urtica dioica* extract intake upon blood lipid profile in the rats. *Fitoterapia.* 2006 77 (3): 183-188.
40. DE FEO, V & SENATORE, F. Medicinal plants and phytotherapy in the Amalfitan Coast, Salerno Province, Campania, Southern Italy. *J Ethnopharmacol.* 1993 39 (1): 39-51.
41. DEITELHOFF, P.; LANGE, P & PETROWICZ, O. The use of nettle root extract (Nre) in Benign Prostatic Hyperplasia (Bph). *Phytomedicine Suppl.* 2000 7: 122.
42. DJULEPA, J. Zvejijährige erfahrung in der therapie des prosta-syndroms. *Ärztliche Praxis*, 1982 34:2199-2202.
43. DORNBERGER, K & LICH, H. Screening for antimicrobial and presumed cancerostatic plant metabolites. *Pharmazie.* 1982 37 (3): 215-221.
44. DREIKORN, K & SCHONHOFER, P.S. The place of phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urologe.* 1995 34 (2): 119-129.
45. EL HAOUARI, M.; BNOUHAM, M.; BENDAHO, M.; AZIZ, M.; ZIYYAT, A.; LEGS-SYER, A & MEKHFI, H. Inhibition of rat platelet aggregation by *Urtica dioica* leaves extracts. *Phytother Res.* 2006 20(7):568-72.
46. EMMELIN, N & FELDBERG, W. The mechanism of sting of the common nettle (*Urtica dioica*). *J. Physiol.*, 1947 106: 440-5.
47. ENGELMANN, U.; BOOS, G & KRES, H. Therapie der benignen prostatahyperplasie mit bazoton liquidum. *Urologe* 1996 36: 287-291.
48. ENGELMANN, U.; WALTHER, C.; BONDARENKO, B.; FUNK, P & SCHLAKE, S. Efficacy and safety of a combination of Sabal and *Urtica* extract in lower urinary tract symptoms. *Arzneim-Forsch.* 2006 56 (3): 222-229.
49. FEIBER, H. *Sonographische verlaufsbeobachtungen zum einfluss der medikamentösen therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH).* In: BAUER H.W., ed. Benigne Prostatahyperplasie II, klinische und experimentelle Urologie. 1988 19. Munich, Zuckschwerdt.
50. FISHER, M & WILBERT, D. *Wirkprüfung eines Phytopharmakons zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).* In: RUTISHAUSER G., ed. Benigne Prostatahyperplasie III, klinische und experimentelle. Munich, Urologie. 1992 22: 79-83.
51. FRIESEN, A. *Statistische analyse einer multizenter-langzeitstudie mit ERU.* In: BAUER H.W., ed. Benigne Prostatahyperplasie II, klinische und experimentelle. Munich, Urologie. 1988 19: 121-130.
52. FRIIS, I. *Urticaceae.* In: KUBITZKI, K., J. G. ROHWER Y V. BITTRICH (eds.). The families and genera of vascular plants II. Flowering plants. Dicotyledons. Magnoliid, Hamamelid and Caryophyllid families. Springer-Verlag. Berlin y Heidelberg. 1993: 612-630.
53. FUJITA, T.; SEZIK, E.; TABATA, M.; YESILADA, E. & et al Traditional Medicine In Turkey VII. Folk Medicine In Middle And West Black Sea Regions. *Econ Bot.* 1995 49 (4): 406-422.
54. GILANI A.H & RAHMAN A. Trends in ethnopharmacology. *J Ethnopharmacol.* 2005 100: 43-49.
55. GOETZ, P. Die Behandlung der benignen Prostatahyperplasie mit Brennesselwurzeln. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1989, 10:175-178.
56. GOZUM, S.; TEZEL, A & KOC, M. Complementary alternative treatments used by patients with cancer in eastern Turkey. *Cancer Nurs.* 2003 26(3):230-6.
57. GÖZÜM, S.; ARIKAN, D & BÜYÜKAVCI, M. Complementary and alternative medicine use in pediatric oncology patients in eastern Turkey. *Cancer Nurs.* 2007 30(1): 38-44.
58. GRAFE, V. Gesamte mechanische technologie - chemische technologie der zellulose und die zellulose. *Grafes Handbuch der organischen Warenkunde.* Vol. II/2, 1928. (ed.). C.E. Poeschl Verlag, Stuttgart, Germany.
59. GRZYBEK, J.; WONGPANICH, V.; MATA-GREENWOOD, E.; ANGERHOFER, C.K. & et al. Biological evaluation of selected plants from poland. *Int J Pharmacog.* 1997 35 (1) pp. 1-5.
60. GUIL-GUERRERO, J.L.; REBOLLOSO-FUENTES M.M & TORIJA M.E. Fatty acids and carotenoids from stinging nettle. *J. Food Comp. Anal.* 2003 16(1): 111-119.
61. GÜLÇİN, I.; KÜFREVIOGLU, O.I.; OKTAY, M & BÜYÜKOKUROGLU, M.E. Antioxidant, antimicrobial, antitumor and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol.* 2004. 90 (2-3):205-15.

62. HADDAD JÚNIOR, V. Skin manifestations caused by brazilian traumatic, allergenic, and venomous plants: main species, therapeutic and preventive measures. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.*, 2004 10(3):199-206.
63. HAQ, I. Antimicrobial agents in Islamic medicine. *Bull Islamic Med.* 1982 (2): 496-499.
64. HARTMANN, R.W.; MARK M & SOLDATI F. Inhibition of 5 α -reductase and aromatase by PHL- 00801 (Prostatonin®), a combination of PY 102 (*Pygeum africanum*) and UR 102 (*Urtica dioica*) extracts. *Phytomedicine*, 1996 3:121–128.
65. HAZNAGY, A. Effect of *Urtica dioica* and *Urtica urens* on the blood sugar level. *Ber Ungar Pharm Ges.* 1943 19; 247-255.
66. HELMS, S & MILLER, A.L. Natural treatment of chronic rhinosinusitis. *Alternative medicine review.* 2006 11 (3): 196-207.
67. HONDA, G.; YESILADA, E.; TABATA, M.; SEZIK, E.; FUJITA, T.; TAKEDA, Y.; TAKAISHI, Y & TANAKA, T. Traditional medicine in Turkey. VI. Folk medicine in west Anatolia: Afyon, Kutahya, Denizli, Mugla, Aydin Provinces. *J Ethnopharmacol.* 1996 53 pp. 75-87.
68. HRYB, D.J.; KHAN, M.S.; ROMAS, N.A & ROSNER, W. The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of shbg with its receptor on human prostatic membranes. *Planta Med.* 1995 61 (1): 31-32.
69. IZZO, A.A.; CAPASSO, R.; SENATORE, F. & et al. Spasmodic activity of medicinal plants used for the treatment of disorders involving smooth muscles. *Phytother Res Suppl.* 1996 10: S107-S108.
70. JAIN, S.P & PURI, H.S. Ethnomedicinal plants of jaunsar-bawar hills, uttar pradesh, India. *J Ethnopharmacol.* 1984 12 (2): 213-222.
71. JANOSIK, I. *Liquid preparation for treating psoriasis and seborrheic eczemas.* Patent-Czech-185,262 (1980): Pp. 3. Patent.
72. JARI 'C, S.; POPOVI 'C, Z.; JOCI 'I, M.M. & et al. An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from kopaonik mountain (central Serbia). *Journal of Ethnopharmacology.* 2007 (111): 160–175.
73. JIARUI, C.; LIN, Q.I.; FRIIS, C. & et al. *Urticaceae flora of China.* 2003 5: 76-189.
74. JOCHLE, W. Biology and biochemistry of reproduction and contraception. *Angew Chem Int Ed Eng.* 1962 1: 537-549.
75. KANTER, M.; MERAL, I.; DEDE, S.; GUNDUZ, H. & et al. Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl₄-treated rats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2003 50(5):264-8.
76. KANTER, M.; COSKUN, O & BUDANCAMANAK, M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol.* 2005 14;11(42): 6684-8.
77. KAVALALI, G.M. *Urtica: The genus Urtica. Medicinal and aromatic plants - industrial profiles*, 2003, 36.
78. KOCH, E & BIBER, A. Pharmacological effects of saw palmetto and urtica extracts for benign prostatic hyperplasia. *Quart. Rev. Nat. Med.* (1995) 1995 pp. 281-289.
79. KOCH, E & ARZNEIMITEL, W.S. Pharmacology and modes of action of extracts of palmetto fruit (*Sabal fructus*), stinging nettle roots (*Urticae radix*) and pumpkin seed (*Cucurbitae peponis semen*) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Phytopharm. Forsch. Klin. Anwend.*, LOEW, D & RIETBROCK, N. (eds.), Verlag Dietrich Steinkopf, Darmstadt, 1995 (1995) 1995 pp. 57-79.
80. KOCH, E. Extracts from fruits of saw palmetto (*Sabal serrulata*) and roots of stinging nettle (*Urtica dioica*): viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms. *Planta Med.* 2001 67 (6): 489-500.
81. KONRAD, L.; MULLER, H.H.; LENZ, C.; LAUBINGER, H.; AUMULLER, G & LICHUUS, J.J. Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract. *Planta Med.* 2000 66 (1): 44-47.
82. KRAUS, R.; SPITELLER, G & BARTSCH, W. (10E,12Z)-9-Hydroxy-10,12-Octadecadienoic acid, an aromatase inhibitor from roots of *Urtica dioica*. *Liebigs Ann Chem.* 1991 (4) pp. 335-339.
83. KRAUS, R & SPITELLER, G. Terpene diols and terpene diol glucosides from roots of *Urtica dioica*. *Phytochemistry.* 1991a 30(4): 1203–1205.
84. KRAUS, R & SPITELLER, G. Ceramides from *Urtica dioica* roots. *Liebigs Ann. Chem.* 1991b: 125–128.
85. KRZESKI, T.; KAZON, M.; BORKOWSKI, A. & et al. Combined extracts of *Urtica dioica* and *Pygeum africanum* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: double-blind comparison of two doses. *Clin Ther.* 1993 15 (6): 1011-1020.
86. KULZE, A & GREAVES, M. Contact urticaria caused by stinging nettles. *Brit J Dermatol.* 1988 119 (2): 269-270.
87. LASHERAS, B.; TURILLAS, P & CENARRUZABEITIA, E. Preliminary pharmacologic study of *Prunus spinosa* L., *Amelanchier Ovalis* Medikus, *Juniperus communis* L. and *Urtica dioica* L. *Plant Med Phytother.* 1986 20 (3): 219-226.
88. LECHNER-KNECHT, S. Sacred healing plants in Nepal. *Dtsch Apoth Ztg.* 1982 122: 2122-2129.
89. LEGSSYER, A.; ZIYYAT, A.; MEKHF, H.; BNOUHAM, M.; TAHRI, A.; SERHROUCHNI, M; HOERTER, J & FISCHMEISTER, R. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. in isolated rat heart and aorta. *Phytother Res.* 2002 16 (6): 503-507.
90. LICHUUS, J.J & MUTH, C. The inhibiting effects of *Urtica dioica* root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. *Planta Med.* 1997 63 (4): 307-310.
91. LICHUUS, J.J.; LENZ, C.; LINDEMANN, P.; MULLER, H.H. & et al. Antiproliferative effect of a polysaccharide fraction of a 20% methanolic extract of stinging nettle roots upon epithelial cells of the human prostate (LncaP). *Pharmazie.* 1999a 54 (10): 768-771.
92. LICHUUS, J.J.; RENNEBERG, H.; BLASCHEK, W.; AUMULLER, G & MUTH, C. The inhibiting effects of components of stinging nettle roots on experimentally induced prostatic hyperplasia in mice. *Planta Med.* 1999b 65 (7): 666-668.
93. LOKAR, L.C & POLDINI, L. Herbal remedies in the traditional medicine of the venezia giulia region (north east Italy). *J Ethnopharmacol.* 1988 22 (3): 231-239.
94. LOPATKIN, N.; SIVKOV, A.; WALTHER, C.; SCHLÄFKE S. & et al. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms—a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol.* 2005 23(2):139-46.
95. LOPATKIN, N.A.; SIVKOV, A.V.; MEDVEDEV, A.A.; WALTER, K. & et al. Combined extract of sabal palm and nettle in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms in double blind, placebo-controlled trial. *Urologia.* 2006 12 (2): 14-9.
96. LOWE, F.C.; DREIKORN, K.; BORKOWSKI, A. & et al. Review of recent placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of Bph. *Prostate.* 1998 37 (3): 187-193.
97. LOWE, F.C & FAGELMAN, E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. *Urology.* 1999 53 (4): 671-678.
98. MAAR K. Rückbildung der Symptomatik von Prostataadenomen. *Fortschritte der Medizin.* 1987 05:50–52.
99. MAKORU, L. *Hair restorer.* Patent-Austrian. 1953 176, 950 Patent.
100. MALAMAS, M & MARSELOS, M. The tradition of medicinal plants in Zagori, Epirus (Northwestern Greece). *J Ethnopharmacol.* 1992 37 (3): 197-203.
101. MANANDHAR, N.P. Medicinal folk-lore about the plants used as anthelmintic agents in Nepal. *Fitoterapia.* 1995a 66 (2): 149-155.
102. MANANDHAR, N.P.P. A survey of medicinal plants of Jajarkot District, Nepal. *J Ethnopharmacol.* 1995b 48 (1): 1-6.
103. MARANDOLA, P.; JALLOUS, H.; BOMBARDELLI, E & MORAZZONI, P. Main phytochemicals in the management of benign prostatic hyperplasia. *Fitoterapia.* 1997 68 (3): 195-204.
104. MARX, A.V & ADLER, E. The blood sugar lowering action of *Urtica dioica*. I. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1926 112: 29-38.
105. MAY, G & WILLUHN, G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneim-Forsch.* 1978 28 (1): 1-7.
106. McCALEB, R.S. *The encyclopedia of popular herbs: your complete guide to the leading medicinal plants.* Roseville, CA: Prima Pub; 2000.
107. McCUTCHEON, A.R.; ELLIS, S.M.; HANCOCK, R.E.W. & TOWERS, G.H.N. Antifungal Screening of medicinal plants of british columbian native peoples. *J Ethnopharmacol.* 1994 44 (3) pp. 157-169.
108. MCKINNEY, D.E. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *J Amer Med Ass.* 1999 281 (18): 1699.
109. MELO, E.A.; BERTERO, E.B.; RIOS, L.A & MATTOS JR, D. Evaluating the efficacy of a combination of *Pygeum africanum* and stinging nettle (*Urtica dioica*) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Int Braz J Urol.* 2002 28(5): 418-25.
110. METZKER, H & HOLSCHER, U. Efficacy of a combined sabal-urtica preparation in the treatment of benign prostatic hyperplasia (Bph). *Urologie.* 1996 36 (B): 292-300.
111. MITTMAN, P. Randomized, double-blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergic rhinitis. *Planta Med.* 1990 56: 44–47.
112. MONTANARI, E.; MANDRESSI, A.; MAGRI, V. & et al. Benign prostatic hyperplasia randomized study with 63 patients. *Informierte Arzt.* 1991 6A: 593-598.
113. NEEF, H.; DECLERCQ, P & LAEKEMAN, G. Hypoglycaemic activity of selected european plants. *Phytother Res.* 1995 9 (1): 45-48.
114. OBERHOLZER, M. & et al. *Elektronenmikroskopische Ergebnisse bei medikamentös behandelte benigner Prostatahyperplasie.* In: BAUER, H.W., ed. *Benigne Prostatahyperplasie.* Munich, Zuckschwerdt, 1986.
115. OLIVER, F.; AMON, E.U.; BREATHNACH, A.; FRANCIS, D.M. & et al. Contact urticaria due to the common stinging nettle (*Urtica dioica*)-histological, ultrastructural and pharmacological studies. *Clin Exp Dermatol.* 1991 16 (1): 1-7.
116. ONAL, S.; TIMUR, S.; OKUTUCU, B & ZIHNIODLU, F. Inhibition of alpha-glucosidase by aqueous extracts of some potent antidiabetic medicinal herbs. *Prep Biochem Biotechnol.* 2005 35(1): 29-36.
117. OWEN, PL & JOHNS, T. Xanthine oxidase inhibitory activity of northeastern North American plant remedies used for gout. *J Ethnopharmacol.* 1999 64 (2): 149-160.
118. OZEN, T & KORKMAZ, H. Modulatory effect of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) leaf extract on biotransformation enzyme systems, antioxidant enzymes, lactate dehydrogenase and lipid peroxidation in mice. *Phytomedicine.* 2003 10 (5): 405-415.
119. PATTEN, G. *Urtica.* *Australian Journal of Medical Herbalism,* 1993, 5:5–13.
120. PETLEVSKI, R.; HADZIJA, M.; SLIJEPEVIC, M & JURETIC, D. Effect of 'antidi-

- abetis' herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. *J Ethnopharmacol.* 2001 75(2-3): 181-4.
121. PETLEVSKI, R.; HADZIJA, M.; SLIJEPEVIĆ, M. & et al. Glutathione S-transferases and malondialdehyde in the liver of NOD mice on short-term treatment with plant mixture extract P-9801091. *Phytother Res.* 2003 17(4): 311-4.
122. PINTO, A.C.; SILVA, D.H.S.; BOLZANI, V.S.; LOPES, N.P & EPIFANIO, R.A. Current status challenges and trends on natural products in Brazil. *Quim Nova.* 2002 25: 45-61.
123. POPA G.; HÄGELE-KADDOUR H & WALTHER C. Efficacy of a combined *Sabal-urtica* preparation in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study. *MMW Fortschr Med.* 2005 6;147 Suppl 3:103-8.
124. RANDALL, C.F. Stinging nettles for osteoarthritis pain of the hip. *Brit J Gen Pract.* 1994 44 (388): 533-5.
125. RANDALL, C.; MEETHAN, K.; RANDALL, H & DOBBS, F. Nettle sting of *Urtica dioica* for joint pain - an exploratory study of this complementary therapy. *Compl. Ther. Med.* (1999) 7 (3) pp. 126-131.
126. RANDALL C.; RANDALL H.; DOBBS F.; HUTTON C & SANDERS, H. Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J R Soc Med.* 2000 93(6):305-9.
127. RHODES, L. & et al Comparison of finasteride (Proscar®), a 5 α -reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in vitro and in vivo 5 α -reductase inhibition. *Prostate.* 1993 22:43-51.
128. ROMICS, I. Observations with bazoton in the management of prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol.* 1987 19 (3): 293-297.
129. RUNNEBAUM, B.; RABE, T.; KIESEL, L & PRAKASH, A.O. Biological evaluation of some medicinal plant extracts for contraceptive efficacy in females. future aspects in contraception. Part 2. *Femal contraception*, MTP press, LTD, Boston, USA. 1984: 115-128.
130. SAAD, B.; AZAIZEH, H.; ABU-HIJLEH, G & SAID, O. Safety of traditional arab herbal medicine. *Advance Access Publication.* 2006, 1-7.
131. SAFARINEJAD, M.R. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother.* 2005 5(4): 1-11.
132. SAFIN, V.A & PETROV, M.I. Action of nettle preparations on smooth muscles of the uterus and small intestine. *Tr Permsk Farm Inst.* 1969 (3): 281.
133. SAHA, J.C.; SAVINI, E.C & KASINATHAN, S. Ecobolic properties of indian medicinal plants. Part 1. *Indian J Med Res.* 1961 49: 130-151.
134. SCHMIDT, K. The effect of an extract of *Radix urticae* and various secondary extracts on the shbg of blood plasma in benign prostatic hyperplasia. *Fortschr Med.* 1983 101 (21): 713-716.
135. SCHNEIDER, H.J.; HONOLD, E & MASUHR, T. Treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a treatment study with the phytogetic combination of *Sabal* extract WS 1473 and *Urtica* extract WS 1031 in urologic specialty practices. *Fortschr Med.* 1995 30;113 (3): 37-40.
136. SCHNEIDER, T & RÜBBEN, H. Stinging nettle root extract (Bazoton-uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study after 12 months. *Urologe A.* 2004 43(3):302-6.
137. SCOTT, S & THOMAS, C. *Poisonous plants of paradise: first aid and medical treatment from Hawaii's plants.* Honolulu: University of Hawaii Press, 1997. 178p.
138. SEZIK, E.; ZOR, M & YESILADA, E. Traditional medicine in Turkey II. Folk medicine in Kastamonu. *Int J Pharmacog.* 1992 30 (3): 233-239.
139. SEZIK, E.; YESILADA, E.; TABATA, M.; HONDA, G. & et al. Traditional medicine in Turkey. VIII. Folk medicine in East Anatolia: Erzurum, Erzincan, Agri, Kars, Igdir Provinces. *Econ Bot.* 1997 51 (3): 195-211.
140. SHARMA, B.B.; VARSHNEY, M.D.; GUPTA, D.N & PRAKASH, A.O. Antifertility screening of plants. Part I. Effect of ten indigenous plants on early pregnancy in albino rats. *Int J Crude Drug Res.* 1983 21 (4): 183-187.
141. SHRESTHA, I & JOSHI, N. Medicinal plants of the lele village of lalitpur district, Nepal. *Int J Pharmacog.* 1993 31 (2): 130-134.
142. SINGH, J. Anthelmintic activity of *Urtica dioica* Linn. *Nagarjun.* 1982 26 (2): 28-29.
143. SOKELAND, J & ALBRECHT, J. Combined *Sabal* and *Urtica* extract Vs Finasteride in BPH (ALKEN Stage 1-11). *Urology.* 1997 36: 327-333.
144. SÖKELAND, J. Combined *Sabal* and *Urtica* extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *Bju Int.* 2000 86(4):439-42.
145. SRIVASTAVA, R.C. High altitude medicinal plants of sikkim himalaya. *J Res Indian Med.* 1993 12 (1): 5-14.
146. STAHL, H.P. Die Therapie prostaticher Nykturie. *Zeitschrift für Allgemeine Medizin,* 1984, 60:128-132.
147. STARKENSTEIN, T & WASSERSTROM, T. Pharmacologic and chemical investigation of the biological activities of *Urtica dioica* and *Urtica urens*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1933: 172.
148. SUKRAN, K. Medicinal plants used in Kırklareli Province (Turkey) *Journal of Ethnopharmacology.* 2007 111: 341-364.
149. SUWAL, PN. *Medicinal plants of Nepal.* Ministry of forests, Department of Medicinal Plants, Thapathali, Kathmandu, Nepal. Book, 1970.
150. SWANSTON-FLATT, S.K; DAY, C.; FLATT, P.R.; GOULD, B.J & BAILEY, C.J. Glycaemic effects of traditional european plant treatments for diabetes studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetes Res.* 1989 10 (2): 69-73.
151. SZENTMIHÁLYI, K. & et al. Potassium-sodium ratio for the characterization of medicinal plants extracts with diuretic activity. *Phytother Res* 1998; 12: 163-166.
152. TABATA, M.; SEZIK, E.; HONDA, G.; YESILADA, E. & et al. Traditional medicine in Turkey Iii. Folk Medicine In East Anatolia, Van And Bitlis Provinces. *Int J Pharmacog.* 1994 32 (1): 3-12 .
153. TAHRI, A.; YAMANI, S.; LEGSSYER, A.; AZIZ, M.; MEKHFI, H.; BNOUHAM, M & ZIYYAT, A. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *J Ethnopharmacol.* 2000 73 (1): 95-100.
154. TESTAI, L.; CHERICONI, S.; CALDERONE, V. & et al. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: *in vitro* and *in vivo* pharmacological studies. *J Ethnopharmacol.* 2002 81 (1): 105-109.
155. TITA, B.; FACCENDINI, P.; BELLO, U.; MARTINOLI, L & BOLLE, P. *Urtica dioica* L.: Pharmacological effect of ethanol extract. *Pharmacol Res.* 1993 27 (1): 21-22.
156. TOSCH, U. & et al. Medikamentöse behandlung der benignen prostatahyperplasie. *Euromed,* 1983, 6:1-3.
157. TUCAKOV, J. Ethnophytotherapy of diabetes. *Srp. Arh. Celok Lek.* 1978 106: 159-173.
158. TURKDOGAN, M.K.; OZBEK, H.; YENER, Z.; TUNCER, I.; UYGAN, I & CEYLAN, E. The Role Of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in the prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother Res.* 2003 17 (8): 942-946.
159. TUZLACI, E & TOLON, E. Turkish Folk Medicinal Plants. Part III: Sile (Istanbul). *Fitoterapia.* 2000 71 (6): 673-685.
160. UBASHEEV, I.O.; LONSHAKOVA, K.S.; MATKHANOV, E. I. & et al. Cellular-molecular assessment of toxicity and embryotoxicity of chologagic herbal tea. STRUBINOVA, V.N.: *Khim Farm Zh.* 1988 22 (4): 445-450.
161. VAHLENSIECK, W. Konservative Behandlung Der Benignen Prostathyperplasie (Bph). *Therapiewoche* (1985) 35: 4031-40404.
162. VANDER, A. *Plantas medicinales.* Editorial Sintes, Barcelona-7. Book, 1972.
163. VAZQUEZ, F.M.; SAUAREZ, M.A & PEREZ, A. Medicinal plants used in the Barros Area, Badajoz Province (Spain). *J Ethnopharmacol* 1997 44 (2): 81-85.
164. VAN DER WEIJDEN, G.A.; TIMMER, C.J.; TIMMERMAN, M.F. & et al. The effect of herbal extracts in an experimental mouthrinse on established plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 1998 25 (5): 399-403.
165. VONTOBEL, H.P. & et al. Ergebnisse einer Doppelblindstudie über die Wirksamkeit von ERU-Kapseln in der konservativen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. *Urologie [A]* 1985 24:49-51.
166. WAGNER, H.; WILLER, F & KREHER, B. Biologically active compounds from the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Planta Med.* 1989 55 (5): 452-454.
167. WAGNER, H.; WILLER, F.; SAMTLEBEN, R & BOOS, G. Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. *Phytomedicine.* 1994 1 (3): 213-224.
168. WATT, J.M & BREYER-BRANDWIJK, M.G. *The medicinal and poisonous plants of southern and eastern Africa.* 2nd Ed. E. S. Livingstone, LTD., London. Book, 1962.
169. WETHERIT, H. *Dev. Food Sci.* 1992 29: 15.
170. WILT, T.J.; ISHANI, A.; RUTKS, I & MACDONALD, R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr.* 2000 3(4A):459-72.
171. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) *Monographs on selected medicinal plants*, vol. 2, Geneva, 2002.
172. YAZICIOGLU, A & TUZLACI, E. Folk Medicinal plants of Trabzon (Turkey). *Fitoterapia.* 1996 67 (4): 307-318.
173. YESILADA, E.; HONDA, G.; SEZIK, E.; TABATA, M.; GOTO, D & IKESHIRO, Y. Traditional Medicine In Turkey. IV. Folk Medicine in the mediterranean subdivision. *J Ethnopharmacol.* 1993 39 (1): 31-38.
174. YUNES, R.A & CALIXTO J.B. *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna.* Chapecó: Argos, 2001: 500.
175. ZAGARI, A. *Medicinal Plants.* 6th ed., Tehran University Publications, NO 1810/1, Tehran, Iran, 1993 1: 946.
176. ZIEGLER, H. Cytomorphological study of benign prostatic hyperplasia under treatment with extract. *Radix Urticae* (ERU)– preliminary results. *Fortschritte der Medizin,* 1982 39:1823-1824.
177. ZIEGLER, H. Investigations of prostate cells under effect of extract. *Radix urticae* (Eru) by fluorescent microscopy. *Fortschr Med.* 1983 45: 2112-2114.
178. ZIYYAT, A.; LEGSSYER, A.; MEKHFI, H. & et al. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *J Ethnopharmacol.* 1997 58(1):45-54.