

A FITOTERAPIA COMO PREVENÇÃO A NEFROTOXICIDADE

Bárbara Muliterno Correa¹, Débora Mozer Carminati¹, Giovanna Pereira Cabral Dias¹
Mayara Fumiere Lemos²

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina

² Orientadora - Docente Multivix - Vila Velha

RESUMO: A nefrotoxicidade é um efeito que acomete diretamente o sistema renal, sendo causada por alguns fármacos como aminoglicosídeos, anfotericina B, lítio, agentes de contraste e anti-inflamatórios não esteroides. Na maioria das vezes, os mecanismos envolvidos na patogênese desses medicamentos incluem o aumento da formação ROS (espécies reativas de oxigênio), o que resulta em dano oxidativo. É com esta problemática, que a fitoterapia surge como uma alternativa terapêutica em casos de nefrotoxicidade medicamentosa, sendo de grande relevância, visto que os tratamentos convencionais frequentemente apresentam muitos efeitos adversos. Buscando comprovar os efeitos nefroprotetores das plantas, neste trabalho foram reunidos estudos experimentais e artigos científicos recentes, acerca dos mecanismos de ação de vinte e três espécies de plantas com potencial terapêutico nos rins. Das 23 plantas citadas, a maioria como *Curcuma longa*, *Piper nigrum*, *Achyrocline satureioides*, *Centaurium erythraea*, *Costus spiralis*, *Echinodorus macrophyllus*, *Garcinia lucida* Vesque possuem propriedades antioxidantes, capazes de reduzir o dano causado pelos radicais livres, além de outras propriedades diuréticas, anti-inflamatórias e de regeneração tecidual. A análise realizada reforça que a fitoterapia é um grande aliado na prevenção e no tratamento da nefrotoxicidade, oferecendo como uma alternativa segura e natural à saúde renal.

Palavras-Chaves: nefrotoxicidade; fitoterapia; nefroprotetor

1. INTRODUÇÃO

Segundo a literatura, o uso de medicamentos remonta aos tempos primordiais, quando civilizações antigas já reconheciam o potencial curativo das plantas, incorporando-as em rituais e práticas medicinais. Desde então, a humanidade tem experimentado avanços significativos no campo da farmacologia, com o

desenvolvimento de novos medicamentos que transformaram o tratamento de diversas doenças, contribuindo para o aumento da longevidade (Almeida; Bourdignom, 2011). Contudo, com os benefícios proporcionados pelos medicamentos, também surgiram preocupações acerca dos efeitos colaterais, entre eles a nefrotoxicidade.

A nefrotoxicidade refere-se à capacidade de determinadas substâncias, incluindo medicamentos, de provocar danos aos rins. Este efeito adverso pode variar desde uma disfunção renal temporária até quadros mais graves, como insuficiência renal aguda e crônica, dependendo da gravidade e da duração da exposição aos agentes nefrotóxicos (Angamo et al., 2016; Martins e Younes-Ibrahim, 2022).

Os principais mecanismos que envolvem a patogênese de medicamentos indutores de nefropatia são vasoconstrição renal, redução da perfusão renal levando a lesões celulares, hipóxia, efeitos citotóxicos e a ativação de mediadores inflamatórios. Além disso, alguns estudos sugerem um aumento na produção de radicais livres, levando ao aparecimento do estresse oxidativo. Muitas dessas alterações não apresentam sintomas, o que frequentemente dificulta o diagnóstico precoce (Bartorelli e Marenzi, 2008; Mohammed *et al.*, 2013).

De acordo com Kung e Chou (2023) a lesão renal aguda (LRA) atinge aproximadamente 13,3 milhões de pessoas globalmente a cada ano, resultando em até 1,7 milhão de mortes anuais. Mesmo que a função renal possa ser recuperada, os sobreviventes do LRA apresentam um risco elevado de desenvolver doença renal crônica (DRC) e, em alguns casos, de evolução para doença renal terminal. Ademais segundo o Ministério da Saúde (2019), acredita-se que a doença renal crônica (DRC) impacta mais de 850 milhões de pessoas globalmente e como consequência a isso mais de 3,1 milhões morreram em 2019. Por ocupar a 8ª posição entre as principais causas de óbitos, estima-se que em 2040 poderá se tornar a quinta causa de mortes (Brasil, 2019). Sabendo que tais doenças podem surgir decorrente de medicamentos nefrotóxicos, esses dados alarmantes apontam para a urgência de alternativas preventivas que possam reduzir esse impacto na saúde renal.

Em resposta a essas preocupações, a fitoterapia tem ganhado destaque como uma abordagem alternativa na prevenção e tratamento de várias condições de saúde, incluindo a proteção renal. Esses efeitos benéficos têm sido atribuídos a presença de polifenóis, que são hoje, considerados como componentes indispensáveis em uma

variedade de produtos farmacêuticos. Esses compostos pertencem a uma classe de metabólitos secundários de plantas, e muitos artigos científicos vem demonstrando suas características antioxidantes, antimutagênicas, anti-inflamatórias, anticancerígenas, que justificam seu uso como nefroprotetores (Gowd *et al.*, 2020). Essa prática vem atraindo crescente interesse devido à sua acessibilidade, segurança relativa e potencial terapêutico (Santana et al, 2018).

Através de uma revisão aprofundada na literatura, esse trabalho teve o objetivo de investigar 23 plantas medicinais com efeito potencial na prevenção da nefrotoxicidade, com o intuito de fornecer uma visão abrangente sobre o papel da fitoterapia na preservação da saúde renal. Tal abordagem visa não apenas contribuir para o avanço científico e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, mas também explorar os benefícios potenciais e os mecanismos através dos quais a fitoterapia pode prevenir danos renais.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 RINS E NEFROTOXICIDADE

O rim é o principal órgão de excreção de xenobióticos e seus metabólitos. A alta atividade metabólica e a capacidade de transporte desse órgão permitem que ele realize a inativação metabólica dessas substâncias, por aumentar sua solubilidade em água e facilitar a eliminação pela urina. Este papel do rim como eliminador primário de drogas e toxinas exógenas, se dá pelo grande volume de suprimento sanguíneo que chega até ele garantindo um alto nível de entrega de substâncias tóxicas durante um período. No entanto, essa característica predispõe a este importante órgão à nefrotoxicidade e aumenta a sua vulnerabilidade ao desenvolvimento de várias formas de lesões (Russo, 2013).

O primeiro passo no desenvolvimento da nefrotoxicidade requer exposição adequada ao agente agressor. Essas toxinas podem causar uma variedade de lesões renais, incluindo lesão renal aguda (LRA) e a lesão renal crônica (LRC), sendo LCR ocasionada pelo uso prolongado dos agentes lesivos podendo prejudicar os rins de forma gradativa, principalmente em pacientes geriátricos que fazem uso de múltiplos remédios simultaneamente, e que possui uma doença renal preexistente (Mody *et al.*,

2020). Além disso, reações adversas a medicamentos são uma das principais causas de morbidade, mortalidade e internação hospitalar, destacando a importância de reconhecer essas reações e estabelecer uma relação causal entre o medicamento e o evento adverso (Izzedine, 2018).

Outro ponto a se destacar é que com o passar dos anos a função renal se modifica, uma das mudanças mais notáveis é a redução do tamanho dos rins devido à perda de néfrons (Silva *et al.*, 2024). Pesquisas mostram que, a partir dos 40 anos, há uma perda gradual de néfrons, resultando em uma diminuição significativa no número total em idosos. Esta perda é associada ao encolhimento do córtex renal, onde a maioria dos néfrons está localizada. Além disso, os glomérulos podem se tornar escleróticos, dificultando ainda mais a capacidade de filtração dos rins (Zhou *et al.*, 2008).

Em um estudo de Johnson (2016), foi observado que a taxa de filtração glomerular (TGF), que é um medidor que determina se a filtração dos rins está eficiente, também diminui com a idade. Em adultos jovens, a TGF é tipicamente cerca de 120 mL/min/1,73 m², já em idosos saudáveis, essa taxa pode cair para 60-70 mL/min/1,73 m², sofrendo variação por sexo.

Essa redução pode não causar sintomas imediatamente, mas diminui a capacidade desse órgão de responder a desafios agudos, como a administração de medicamentos nefrotóxicos (Johnson *et al.*, 2016). Além de tudo, o fluxo sanguíneo renal também diminui com a idade e a perfusão renal reduzida afeta a capacidade dos rins de realizar suas funções de filtração, regulação de fluidos e eletrólitos, aumentando o risco de desequilíbrios e intoxicações (Zhou *et al.*, 2008).

2.1.1 Fisiopatologia dos mecanismos da Nefrotoxicidade por alguns fármacos

A nefrotoxicidade induzida por medicamentos é estabelecida como uma sequência de fatos que leva ao desenvolvimento desta condição, causada por danos que afetam seriamente o funcionamento dos rins, sendo responsáveis pela filtração dos resíduos do sangue, pela manutenção do equilíbrio hídrico e eletrolítico e pela produção de urina. (Stanfield, 2013; Mendes, 2018).

Conforme apontamentos ilustrados na Tabela 1, diversos fármacos, tanto os que precisam de receita, quanto os que são vendidos de forma livre, podem ser

prejudiciais à saúde renal. Alguns estão inclusos como causas comuns de nefrotoxicidade, bem como: certos antibióticos (como aminoglicosídeos, vancomicina e anfotericina B), agentes de contraste utilizados em exames radiológicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores da calcineurina usados em transplantes e quimioterápicos e lítio (Kwiatkowska, 2021).

Tabela 1: Medicamentos comuns com potencial nefrotóxico

Fármacos	Via de ação tóxica	Referência
Anfotericina B	Lesão direta nas células tubulares, vasoconstrição arterial, isquemia e necrose.	(Fanos e Cataldi, 2000)
AINEs	Azotermia, dano glomerular.	(Perazella, 2005)
Cisplatina	Desequilíbrio da homeostase renal, Microangiopatia trombótica, danos e necrose de células tubulares.	(Perazella; Schetz et al., 2005)
Aminoglicosídeo	Danos às células epiteliais tubulares, necrose tubular aguda.	Rougier et al., 2003).
Agentes de contraste de rádio	Lesão tubular, Isquemia renal e necrose tubular aguda.	(Maeder et al.2004; Perazella, 2005; Rudnick et al.2006)

Fonte: Adaptado de Nolin e Himmelfarb, 2010.

Fármacos como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), lítio e pamidronato são alguns de muitos agentes terapêuticos que causam danos às células renais, como os podócitos, consequentemente permitindo a passagem de proteínas para a urina, afetando fisiopatologicamente o órgão citado (George *et al.*,2008).

Outro aspecto a ser considerado é que as drogas terapêuticas como aminoglicosídeos e substâncias como os contrastes utilizadas em exames de imagem, podem ser maléficis as células tubulares renais, podendo evoluir para um quadro de necrose tubular devido a toxicidade nessas células (O'Brien, 2023). Ademais, há fármacos com o princípio de causar comorbidades como a síndrome Nefrite Intersticial Aguda e Glomerulopatias (Melgaço *et al.*, 2010).

Com base no que foi dito, muitos medicamentos têm potencial de comprometer o tecido renal, afetando a sua homeostasia. Sendo assim, cabe aos profissionais

alertarem aos pacientes que fazem o uso de fármacos com capacidade de serem nefrotóxicos os possíveis riscos.

Os sinais e sintomas da intoxicação nefrótica, podem determinar o quadro de insuficiência renal, sendo estes: oligúria, poliúria, edema, proteinúria, alterações na homeostasia de ácido-básico e de eletrólitos, aumento de ureia e creatinina sérica devido a diminuição da taxa de filtração glomerular (Ribeiro, 2008).

Para intervir de forma favorável ao organismo, exames laboratoriais são solicitados a fim de contribuir para o diagnóstico precoce de doenças que envolvem o sistema renal. Exames como creatinina sérica é inespecífico, pois pode ser afetada por fatores renais e não renais (Griffin *et al.*, 2019). Com isso, estudos recentes demonstraram alguns biomarcadores que servem como indicativo de lesão precoce devido à medicamentos tóxicos aos rins, bem como: Cistatina C, molécula-1 de lesão renal (KIM-1), lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), interleucinas-18, entre outros (Dusse, 2017).

Segundo a literatura, o tratamento convencional da referida patologia depende do contexto de cada paciente, podendo envolver a interrupção do uso do agente nefrotóxico, o controle dos sintomas e, em alguns casos, intervenções agressivas como a diálise. Com isso, o uso criterioso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, a hidratação adequada dos pacientes e o monitoramento regular da função renal em indivíduos de alto risco tornam-se essenciais para manter a homeostase dos rins (Uchino *et al.*, 2005; Hwang *et al.*, 2014; Sales e Foresto, 2020).

2.2 TRATAMENTO CONVENCIONAL

Na literatura, não há um consenso definido sobre um tratamento específico para medicamento causador da nefrotoxicidade. O que realmente se encontra, são alguns casos isolados de fármacos que induziram efeitos tóxicos nos rins, e como forma de tratamento convencional, foram utilizados outros medicamentos. Em uma pesquisa realizada por Nascimento (2023), foi investigado o efeito do Nebivolol em ratos da espécie Wistar expostos ao tenofovir, um agente associado à nefrotoxicidade. O estudo revelou que o Nebivolol foi introduzido após 15 dias de tratamento apenas com tenofovir, indicando que ele foi utilizado em conjunto, mas iniciado após o uso de tenofovir. Além disso o mecanismo de atenuação dos efeitos tóxicos pelo qual o Nebivolol agiu, o artigo não descreve especificamente, mas é mencionado que houve

uma recuperação parcial na função renal, normalização da pressão arterial e redução do estresse oxidativo. Dessa forma não se sabe como o mecanismo aconteceu, mas foi visto uma atenuação dos efeitos tóxicos do tenofovir com o tratamento utilizando Nebivolol.

Outro exemplo é o Carbonato de lítio que é um medicamento padrão ouro para prevenção a depressão e transtorno bipolar (Malhi *et al.*, 2016). No entanto, a nefrotoxicidade por lítio foi determinante no caso de uma mulher de 69 anos com transtorno bipolar, que apresentou poliúria e polidipsia devido à nefrotoxicidade induzida pelo lítio, resultando em hipernatremia e diabetes insípido nefrogênico. Após suspender o lítio e reduzir os neurolépticos, ela foi hidratada por sonda nasogástrica e tratada com clortalidona, o que culminou para recuperação da função renal. Seis meses depois, a clortalidona foi suspensa sem o retorno do diabetes insípido (Figueredo e Lemos 2020).

Em outro estudo, foi destacado que drogas antioxidantes, como a N-acetilcisteína (NAC) e a Amifostina, foram capazes de atenuar a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, protegendo os rins contra o estresse oxidativo causado pela cisplatina e não houve interferência no tratamento com esse quimioterápico (Cunha Júnior, 2014).

Em síntese, diferentes medicamentos, como Nebivolol, Clortalidona, N-acetilcisteína e Amifostina, puderam atenuar a nefrotoxicidade causada por fármacos, como o lítio, cisplatina e o tenofovir, mas é importante ressaltar que, na maioria dos casos, esses tratamentos não eliminaram completamente o dano renal. Em muitas situações, os medicamentos apenas minimizaram os efeitos adversos, sem reverter totalmente o dano causado pela nefrotoxicidade (Sales e Foresto, 2020). Por isso pode surgir como uma lacuna a ser preenchida em questão dos métodos convencionais de tratamento da nefrotoxicidade causadas por fármacos.

Ademais, o uso de ervas de caráter renoprotetoras talvez possa preencher essa lacuna, visto que é importante considerar que algumas ervas ou ativos naturais, como o *Resveratrol* e a *Uncaria tomentosa*, já mostraram potencial para favorecer a saúde dos rins (Gowd *et al.*, 2020; Vattimo e Silva, 2011). Sendo assim a fitoterapia poderia surgir como um tratamento promissor da patologia em questão.

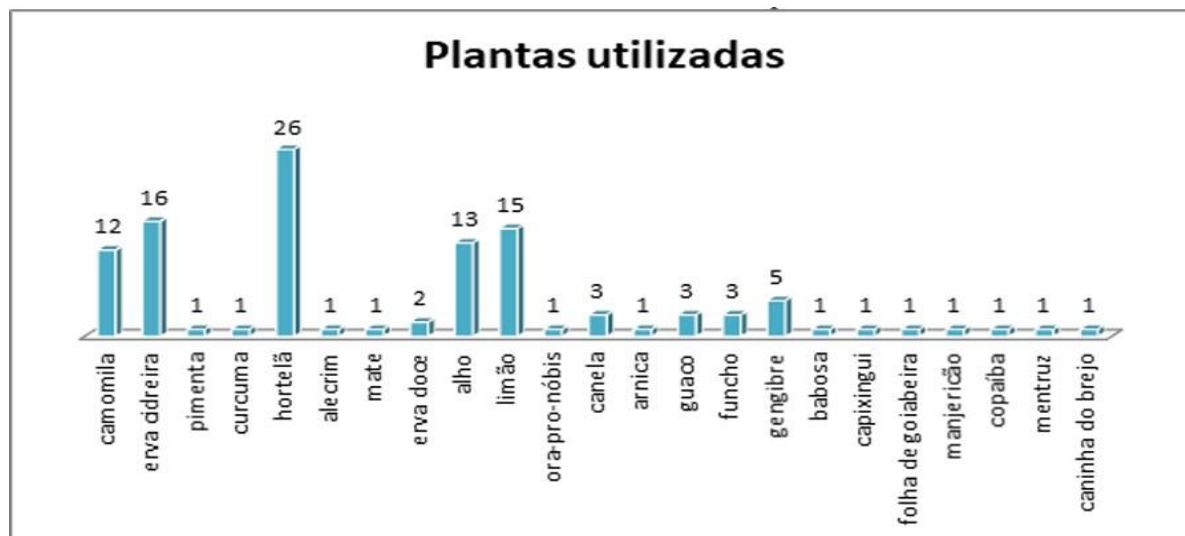
2.3 FITOTERAPIA

A fitoterapia se caracteriza pelo uso de plantas para fins medicinais, uma prática que está enraizada na sociedade desde os tempos antigos (Brasil, 2012). Além do que foi falado, por ser de fácil acesso, possibilita o tratamento de doenças de baixo custo, diferente dos medicamentos convencionais, que muitas vezes, devido ao seu alto custo, não são acessíveis a todos (Santana *et al.*, 2018). Por isso, a fitoterapia tem ganhado espaço e reconhecimento, não apenas como uma alternativa aos tratamentos tradicionais, mas também como uma forma complementar de cuidado com a saúde. No entanto, a aceitação desse tipo de terapia ainda enfrenta desafios entre os profissionais da área da saúde.

Um estudo feito por Castro e colaboradores (2017) revelou que 46% dos profissionais de saúde e 51% dos médicos entrevistados são contrários ao uso de plantas medicinais por pacientes, citando ineficácia, falta de embasamento científico e preocupações com a segurança. Em contrapartida, nessa mesma pesquisa, 54% dos profissionais de saúde e 49% dos médicos admitiram que usam plantas medicinais como terapia alternativa para si mesmos, justificando a escolha pela tradição familiar e redução do uso de medicamentos convencionais. Essa contradição revela que, apesar das preocupações profissionais, muitos acabam recorrendo às plantas medicinais para uso pessoal, o que ressalta a necessidade de mais estudos e informações desse tipo de terapia pois há um grupo que é contra devido a poucas informações na literatura.

Apesar de ainda existirem muitas dúvidas a respeito da eficácia e segurança do uso de fitoterápicos e plantas medicinais, em uma entrevista realizada por Oliveira e outros (2020), com pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico, constatou-se que apenas uma minoria de 4,6% dos participantes relatou efeitos adversos com o uso de plantas medicinais. Em contrapartida, 95,3% afirmaram não ter sentido nenhum mal-estar durante o uso. Esses dados numéricos indicam uma percepção predominantemente positiva quanto aos efeitos dessas plantas entre pacientes que já enfrentam uma condição de saúde delicada e isso denota que as plantas são bem aceitas e estão inseridas no cotidiano da população. As plantas citadas na entrevista desse estudo estão apresentadas na Figura 1.

Figura 1: Plantas medicinais mais usadas entre os entrevistados, apresentando 49,4% de participantes do sexo feminino e 50,6% do sexo masculino



Fonte: Oliveira et al, 2020

Considerando os dados já expostos, pode-se destacar que esse tipo de terapia pode trazer mais benefícios do que prejuízos. Muitas pessoas optam por tratamentos fitoterápicos a fim de evitar os efeitos adversos associados a certos fármacos. Segundo essa mesma pesquisa de Oliveira e outros (2020), a planta que mais foi relatada pelos entrevistados, foi a hortelã (Figura 1). Na literatura já é conhecido as propriedades terapêuticas que essa planta apresenta, bem como: propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anestésicas. Assim, tanto o uso de infusões quanto de óleos essenciais, demonstram o valor das terapias naturais como alternativas seguras e eficazes, promovendo bem-estar e alívio de sintomas sem os riscos associados aos fármacos convencionais (Alammar et al.,2019).

A segunda planta mais citada foi a erva cidreira, cujo nome científico é *Melissa officinalis* L. É uma erva amplamente utilizada por suas propriedades calmantes, sendo bastante eficaz no tratamento de ansiedade, insônia, crises nervosas e taquicardia. As folhas dessa planta são usadas principalmente no preparo de chás, atuando também contra gripes, dores de cabeça e problemas digestivos (SAAD, 2016). Outro exemplo citado, foi o uso de infusões de camomila para problemas digestivos ou para induzir o relaxamento, que é amplamente escolhido por ser uma opção natural, segura e eficiente (Sah et al., 2022).

A ciência moderna tem se dedicado cada vez mais ao estudo das plantas com teor medicinal, buscando validar e entender os mecanismos de ação dos compostos ativos presentes nelas. Esse movimento tem ajudado a legitimar a fitoterapia nos campos médico e farmacêutico. De acordo com Kuba e Vattimo (2015), a fitoterapia pode ser empregada como uma terapia auxiliar de vários problemas de saúde, incluindo no tratamento de lesões renais. Entretanto, é fundamental conhecer detalhadamente os riscos, as interações potenciais, a toxicidade, os mecanismos de ação e os efeitos adversos associados ao uso dessas plantas. Em conformidade com esse pensamento, pessoas que fazem uso desse tipo de terapia, devem ser orientadas por especialistas, a fim de promover segurança e a eficácia dessas ervas e evitar algum efeito prejudicial dessas plantas.

3. METODOLOGIA

Este trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia da fitoterapia como método para a prevenção da nefrotoxicidade, visto que boa parte da população é acometida de várias enfermidades, o que justifica o uso de múltiplos medicamentos simultâneos que podem gerar um quadro de toxidade renal. A abordagem consistiu em fazer um estudo teórico, enquadrado no tema escolhido assim como a utilização de critérios de inclusão e exclusão, respectivamente: publicações dos últimos 20 anos, disponíveis em língua portuguesa e inglesa e artigos com mais de 20 anos de publicação, sendo que, aqueles que não abordaram diretamente os temas de interesse foram excluídos da análise. Para embasar cientificamente o estudo, foi realizado uma procura nos bancos de dados do PubMed, Scielo, e algumas outras revistas acadêmicas palavras chaves como: “nefrotoxicidade”, “nephrotoxicity”, “nefroprotetor”, “nephroprotective”, “fisiologia renal”, “renal physiology”, “polifarmácia”, “polypharmacy”, “fitoterapia e a nefrotoxicidade”, “phytotherapy and nephrotoxicity”, “fitoterapia como tratamento”, a fim de encontrar estudos que abordassem a área em questão. Foi esperado que, para alcançar o objetivo pretendido, o presente projeto fosse construído por meio de uma revisão de literatura que segundo o autor Figueredo (2005), consistiu numa pesquisa bibliográfica com o intuito de selecionar o conteúdo, reunindo e sintetizando o conhecimento existente.

Seguindo este pensamento, essa metodologia envolveu a reunião de fontes adversas e científicas, como livros, artigos, periódicos e outras publicações acadêmicas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

É inegável que ervas de caráter medicinal têm sido muito usadas e são largamente valorizadas por sua relevância no tratamento e na profilaxia de diversas doenças (Santos *et al.*, 2021). Com isso em mente, no presente estudo foram reunidas 23 plantas que exercem certas atividades nos rins, como a nefroproteção, e estão apresentadas na Tabela 2. A tabela compreende uma lista de plantas medicinais/ fitoterápicos que já foram documentados na literatura e seus possíveis compostos responsáveis pela ação terapêutica nos rins, proporcionando uma visão clara da atividade nefroprotetora dessas espécies.

A função renal, essencial para a filtração de toxinas e regulação de líquidos no corpo, pode ser prejudicada por diversas condições, como exemplo a exposição a medicamentos e substâncias tóxicas (Ciraque *et al.*, 2022). Dessa forma, pode-se destacar que muitas das plantas citadas possuem ação antioxidante, anti-inflamatórias, diuréticas e regeneradoras de células renais, o que as tornam promissoras para uso terapêutico, reduzindo o impacto dos radicais livres, responsáveis pelo estresse oxidativo e danos aos tecidos renais.

Tabela 2: Descrição de plantas medicinais/fitoterápicos com funções renais.

Nome científico	Nome popular	Substância ativa	Parte da planta	Dose utilizada	Ação terapêutica	Referências
<i>Achyrocline satureioides</i>	Macela	Flavonóides	Toda	10 e 50 mg/kg	Atividade antioxidante, anti-inflamatórias, redução da produção de óxido nítrico e estresse oxidativo, proteção dos rins contra a nefropatia causada pelo contraste.	Guss <i>et al.</i> , 2017
<i>Acrocomia crispa</i>	<i>Acrocomia</i>	Ácidos graxos saturados e insaturados	Frutos	100 mg/Kg e 400 mg/Kg	Proteção da estrutura renal, atividade anti-inflamatórias e antioxidante, redução da peroxidação lipídica e dos níveis séricos de ureia e ácido úrico.	Rodríguez-Salgueiro <i>et al.</i> , 2021
<i>Ampelozizyphus amazonicus</i> Ducke	Cerveja-de-índio	Saponinas	Raízes	50 mg/kg	Atividade antidiurética e redução da síntese de urodilatina na urina.	Diniz, 2006
<i>Calycophyllum Spruceanum</i>	Mulateiro	Polifenóis, ácidos orgânicos e compostos fenólicos	Casca	1000 mg/Kg	Atividade anti-inflamatória e antioxidante ao reduzir o dano oxidativo e os níveis séricos de ureia no sangue.	Cozer, 2024
<i>Centaurium erythraea</i>	Centáurea-menor	Flavonoides, saponinas ou ácidos orgânicos	Toda	10 mL/kg	Promove a retenção de líquidos, no aumento da diurese e eliminação de eletrólitos. Sendo a concentração dos extratos aquosos a 8% mais eficazes.	Haloui <i>et al.</i> , 2000
<i>Costus spiralis</i>	Cana-do-brejo	Flavonoides	Folhas	5 mg/kg	Atividade nefroprotetora, melhorando a função renal na nefropatia gerada pela doxorubicina (medicamento quimioterápico), redução da quantidade de proteína na urina (proteinúria) e auxílio no manejo de doenças renais crônicas.	Amorim, 2022

<i>Curcuma longa L.</i>	Açafrão	Curcuminoides	Rizoma	---	Atividade diurética, anti-inflamatória e antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo na doença renal crônica.	Freitas, 2020
<i>Echinodorus Macrophyllus</i>	Chapéu de couro	Flavonóides	Folhas	300 e 1000 mg/kg	Atividade antidiurética e antioxidante, redução da eliminação de potássio e sódio na urina.	Cosenza, 2010
<i>Eucommia ulmoides</i>	Árvore-da-guta-percha	Flavonóides	Casca	500 mg/kg	Atividade antioxidante contra danos oxidativos causados pelo cádmio (Cd), um metal tóxico.	Liu <i>et al.</i> , 2012
<i>Eugenia candolleana</i>	Cambuí-roxo	Flavonóides	Casca dos frutos	10mg/kg	Atividade nefroprotetora, antígenotóxica e antioxidante, auxílio na redução do estresse oxidativo contra a nefropatia induzida por contraste, diminuição da creatinina e ureia sérica.	Soares, 2023
<i>Euterpe edulis Martius</i>	Palmito juçara	Polifenóis (antocianinas)	Polpa da fruta	100 mg/kg	Redução do estresse oxidativo, diminuição de creatinina e ureia séricos, preservação da função renal contra danos renais induzidos por contraste radiológico.	Cardoso, 2015
<i>Garcinia brasiliensis Mart.</i>	Bacupari mirim	Flavonóides	Casca dos frutos	10mg/kg	Atividade antígenotóxica e antioxidante, preservando a função renal ao diminuir o estresse oxidativo e prevenindo lesões renais contra a nefropatia induzida por contraste	Soares, 2023
<i>Garcinia lucida Vesque</i>	Essok	Fenólicos e flavonóides	Casca do caule	150 e 300 mg/kg	Atividade antioxidante, inibição da peroxidação lipídica, presença de metabólitos com efeito nefroprotetor e auxílio na prevenção da necrose glomerular causada pela adenina.	Sonfack <i>et al.</i> , 2021

<i>Nigella sativa</i>	Cominho preto	Timoquidona	Semente	---	Efeito antioxidante, hipoglicemiante e nefroprotetora, atenuando lesões causada pela nefropatia induzida por cisplatina, dexorrubicina e gentamicina (antibiótico), além do auxílio no tratamento da doença renal crônica.	Gonçalves, 2024
<i>Passiflora edulis</i>	Maracujá	Quercetina	Casca do fruto	400 mg/kg	Atividade antioxidante, atividade antidiabética, sendo eficaz contra a doença renal diabética e na preservação da função renal.	Barreto, 2022
<i>Phyllanthus niruri</i>	Quebra-pedra	Lignananas	Toda	200 mg/kg	Atividade antilítogênica ¹ ; Proteção dos rins contra danos da Ciclosporina A, reduz os níveis de creatinina e nitrogênio ureico e aumento dos níveis de antioxidantes nos rins ²	1- Pucci, 2017; 2- Kanchana e Parameswar, 2013
<i>Piper nigrum</i>	Pimenta-preta	Piperina	Semente	250 e 500 mg/kg	Proteção dos rins dos ratos contra os danos induzidos pelo glutamato monossódico, o que culminou para melhora do perfil antioxidante (aumento das enzimas superóxido dismutase e catalase) e a redução dos níveis de ureia e creatinina, indicadores de função renal.	Onyesife <i>et al.</i> , 2023.
<i>Punica granatum L.</i>	Romã	Polifenóis, antocianinas e alcaloides	Frutos	400 mg/kg	Atividade anti-inflamatória e antioxidante; redução dos níveis de fosfato, creatinina sérica, cálcio, ácido úrico, ureia e oxalatos do tecido renal; prevenção e redução da formação de urolítiase (pedras nos rins).	Rathod <i>et al.</i> , 2012

<i>Rosamarinus officinalis</i>	Alecrim	Flavonoides, saponinas e ácidos orgânicos	Toda	10 mL/kg	Atividade diurética, com aumento na eliminação de eletrólitos. Sendo a concentração dos extratos aquosos a 16% mais eficazes na eliminação de potássio, cloreto e sódio na urina durante os três dias de tratamento.	Haloui <i>et al.</i> , 2000.
<i>Uncaria tomentosa</i>	Unha-de-Gato	Flavonóides	Toda	100 mg/kg	Atividade antioxidante e nefroprotetora contra a lesão renal aguda isquêmica, tendo efeito no aumento do clearance de creatina e na redução da peroxidação lipídica.	Vattimo e Silva, 2011
<i>Virola Oleifera (Schott)</i>	Bicuíba.	Fenólicos e flavonóides	Resina obtida do tronco	300 mg/kg	Atividade antioxidante ao reduzir o estresse oxidativo, efeitos anti-apoptóticos em células dos rins e medula óssea, proteção da função renal contra a nefropatia causada pelo contraste.	BÔA, 2015
<i>Xanthosoma sagittifolium</i>	Taioba	Alcalóides, antocianinas, flavonoides, catequinas, esteroides, triterpenóide, leucocianidinas, taninos e saponinas	Folhas	500 mg/kg	Atividade antioxidante e hipoglicemiante nos rins.	Souza <i>et al.</i> , 2024
<i>Zingiber officinale</i>	Gengibre	Gingeróis isolados (8-gingerol)	Todo	50 mg/kg	Atenuação da azotemia renal, além de possuir propriedades antioxidante e anti-inflamatórias contra lesão renal causada pela cisplatina.	Santos, 2019

Fonte: elaborado pelo autor

Dentre as 23 espécies de plantas selecionadas, duas possuem propriedades de atenuar a formação de cálculos renais e facilitar a eliminação pela via renal, sendo elas a *Phyllanthus niruri* e *Punica Granatum*, ambas com efeito antiurolíticas. A formação desses cálculos, se dá pelo desequilíbrio e precipitação de cristais presentes no trato urinário (Ahmed *et al.*, 2016). A espécie *Punica Granatum*, mais conhecida como Romã, age como anti-inflamatório controlando a sensação de ardência e cólica renal; ação antiespasmódica do relaxamento do músculo liso, favorecendo a excreção das pedras; na prevenção da precipitação de cristais, além de promover a regeneração do tecido renal ocasionada pela urolitíase (Rathod *et al.*, 2012).

Já nas espécies *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra), além da atividade antiurolíticas, possuem também ação nefroprotetora. Em um estudo realizado por Kanchana e Parameswari (2013) foi observado que essa planta apresentou nefroproteção contra a toxicidade renal induzida pela Ciclosporina A, um fármaco imunodepressor que gera como consequência a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (RNS). Assim, a utilização dessa planta se torna promissora contra os danos causados pelo estresse oxidativo instigado pelo uso crônico do fármaco, devido a sua ação antioxidante (Tirkey *et al.*, 2005; Kanchana e Parameswari, 2013; Oliveira *et al.*, 2017). Ademais é importante destacar que o uso da planta *P. Niruri* é contraindicada para gestantes, uma vez que tem como consequência a alteração da funcionalidade e morfologia renal materna e macrossomia fetal (Paula *et al.*, 2020).

A *Eucommia Ulmoides* e *Uncaria tomentosa* (unha de gato) também são reconhecidas por suas características regeneradoras de células renais. Elas apresentam efeitos anti-inflamatórios e são ricas em antioxidantes, como compostos fenólicos e flavonoides, que protegem as células renais contra danos oxidativos e inflamações. Essa ação foi comprovada em estudos posteriores, no qual foi observado que espécies de *Eucommia* apresentaram ação nefroprotetora contra intoxicação causada pelo Cádmi (Cd), um metal carcinogênico aos humanos (Vattimo e Silva, 2011; Liu *et al.*, 2012).

Outras ervas como *Curcuma longa* (açafrão) e *Zingiber officinale* (gengibre) também possuem ação antioxidante e anti-inflamatória comprovada, combatendo o estresse oxidativo. A ação da cúrcuma, por exemplo se dá pela presença dos curcuminóides que fazem com que a planta tenha um papel crucial não apenas na

diabetes, diminuindo a hiperglicemia, mas também na prevenção e controle de complicações associadas à patologia, como a nefropatia diabética. Essa condição, que afeta os rins de pacientes diabéticos, pode ser reduzida pelos efeitos protetores da cúrcuma, tornando-a eficaz no tratamento fitoterápico e conseqüentemente a atenuação dos sintomas e dos danos causados no organismo (Soetikno *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2013).

O gingerol, composto presente no gengibre, é um antioxidante natural, que também demonstra eficácia na redução da hiperglicemia e possíveis complicações. Esse composto pode ajudar a melhorar a função endotelial, diminuir a inflamação e regular os níveis de glicose no sangue, mostrando potencial para minimizar os efeitos adversos do diabetes (Masuda *et al.*, 2004; Yu *et al.*, 2017). O gengibre é uma planta rica em polifenóis, vitaminas e minerais, sendo amplamente usada em decocções devido às suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas (Silva *et al.*, 2018).

Outra planta que têm sido estudada por suas propriedades terapêuticas é a pimenta preta, que serviu como tratamento da intoxicação aguda causada por Glutamato monossódico, um aditivo alimentar potencialmente tóxico. Isso foi mostrado em um estudo feito por Onyesifea e seus colaboradores (2023), que observaram que a pimenta preta produziu efeitos nefroprotetores em ratos expostos a esse aditivo. Essa erva denominada cientificamente por *Piper nigrum* foi capaz de restaurar o dano no tecido renal causado pelo Glutamato. Outro contexto em que o uso de certa planta trouxe solução a uma determinada patologia, foi o uso da *Achyrocline satureioides*, mais conhecida como Macela, que é uma planta que serviu como proteção renal, ao evitar o estresse oxidativo gerado pelo uso de substâncias como contrastes em exames radiológicos (Guss *et al.*, 2017).

Em outros estudos como o de Gowd e seus colaboradores (2020), foi observado um perfil nefroprotetor do Resveratrol, composto fenólico natural encontrado em diversas plantas e frutas como uva roxa, mirtilo, cacau, framboesa, entre outras. Nesse estudo, o resveratrol desempenhou um papel significativo na proteção dos rins contra danos induzidos por estresse oxidativo, especialmente em condições de *diabetes mellitus*. O autor destacou ainda que o resveratrol atuou principalmente por meio da redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e da modulação de várias vias de sinalização celular associadas à inflamação e fibrose renal. Além disso, o resveratrol melhorou a função renal ao diminuir a

peroxidação lipídica e aumentar a atividade antioxidante, contribuindo assim para a proteção contra a progressão da nefropatia diabética e a fibrose tubulointersticial.

Outros compostos fenólicos e flavonoides presentes em plantas como *Centaurium erythraea*, *Costus spiralis*, *Echinodorus macrophyllus*, *Garcinia lucida* Vesque e outras, possuem potencial nefroprotetor. Esses compostos têm chamado atenção na pesquisa científica por seus múltiplos benefícios farmacológicos, especialmente por suas propriedades antioxidantes. Além disso, segundo esse mesmo autor, tais compostos também têm efeitos anti-inflamatórios, ajudando a inibir mediadores que desencadeiam respostas inflamatórias no corpo, contribuindo para a redução de processos inflamatórios (Paixão, 2023). Essas ações combinadas podem ser benéficas para os rins, auxiliando na proteção dos tecidos renais contra lesões oxidativas e inflamações que podem levar a danos crônicos.

As espécies *Eugenia Candolleana* (cambuí) e *Garcinia Brasiliensis* Mart. (bacupari) também possuem flavonoides em sua composição, e estudos já demonstraram seus efeitos antígenotóxicos ao serem utilizadas no tratamento preventivo da nefropatia induzida pelo contraste (NIC). Nesse mesmo estudo, observou-se que o cambuí roxo apresentou maior ação antioxidante em comparação com o Bacupari, entretanto ambas as plantas preservam a morfologia e a função renal, contra o contraste, ao diminuir os parâmetros bioquímicos como ureia e creatina plasmática (Soares, 2023).

Sendo assim, há muitas pesquisas e cada vez mais os pesquisadores estão em busca de plantas que possuam valor terapêutico para diversas doenças, seja para profilaxia ou poder curativo. Visto que as vantagens de fazer uso desse tipo de terapia se sobressaem, quando comparadas aos tratamentos medicamentosos e no contexto da nefrotoxicidade, tais plantas com efeitos nefroprotetores podem ser benéficas e servirem como tratamento alternativo eficaz e com poucos efeitos adversos.

5. CONCLUSÃO

Com base nos diversos estudos supracitados, conclui-se que a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos demonstram atividade promissora na proteção renal devido, principalmente, ao seu potencial antioxidante e antiinflamatório. Nesse sentido, a fitoterapia demonstrou ser uma abordagem complementar para o

tratamento da nefrotoxicidade, especialmente em pacientes submetidos a regimes terapêuticos prolongados. Ademais, a acessibilidade e os menores efeitos colaterais dos fitoterápicos em comparação aos tratamentos convencionais representam um ponto favorável ao seu uso.

Sendo assim, essa pesquisa é fundamental para estabelecer uma base sólida para essa linha de investigação, fornecendo subsídios para guiar futuros estudos experimentais e clínicos mais aprofundados na interface entre fitoterapia e saúde renal, que possam validar ainda mais a eficácia, a segurança, e as doses apropriadas das diversas plantas com potencial nefroprotetor. Além disso, a investigação de interações entre fitoterápicos e medicamentos utilizados em terapias renais é um ponto que demanda maior atenção, visando garantir maior segurança nos tratamentos.

Com o avanço dessas pesquisas, a fitoterapia poderá se consolidar como uma importante ferramenta na preservação da saúde renal em pacientes sob tratamentos farmacológicos intensivos e colaborar para que os profissionais da saúde possam oferecer abordagens integradas, combinando terapias convencionais com o uso de extratos vegetais e compostos bioativos. Essa estratégia pode potencializar a eficácia dos tratamentos, minimizar efeitos colaterais e promover a recuperação geral dos pacientes, resultando em melhores desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

AHMED, Salman; HASAN, Muhammad Mohtasheemul; MAHMOOD, Zafar Alam. Antiuro lithiatic plants: Multidimensional pharmacology. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 5, n. 2, p. 04-24, 2016.

ALAMMAR, N. *et al.* The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 19, p. 1-10, 2019.

ALHARBI, Khalid Saad *et al.* Gingerol, a natural antioxidant, attenuates hyperglycemia and downstream complications. **Metabolites**, v. 12, n. 12, p. 1274, 2022.

ALMEIDA, M. Z. Plantas medicinais. 3. ed. Salvador: EDUFBA, 2011.

ALONSO-CASTRO, Angel Josabad *et al.* Use of medicinal plants by health professionals in Mexico. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 198, p. 81-86, 2017.

AMORIM, Juliana Mendes. Caracterização química e estudos pré-clínicos de segurança e eficácia de *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe visando sua potencial aplicação no tratamento da doença renal crônica. Tese, Universidade Federal de Minas Gerais: Belo Horizonte, 2022.

ANGAMO, Mulugeta Tarekegn *et al.* Adverse-drug-reaction-related hospitalisations in developed and developing countries: a review of prevalence and contributing factors. **Drug safety**, v. 39, p. 847-857, 2016.

ARAUJO, Renata F.; BARROS, Wilibran C.; LIMA, Emersom S. Uso da cúrcuma como adjuvante no tratamento do diabetes mellitus: uma revisão da literatura. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 4, n. 10, p. e4104127, 2023.

BARRETO, Camylla Fernandes. Passiflora edulis como agente nefroprotetor na doença renal diabética: identificação da proteína WT1 como biomarcador da lesão renal. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal do Rio Grande do Norte: Natal, 25f. 2022.

BARTORELLI, Antonio L.; MARENZI, Giancarlo. Contrast-induced nephropathy. **Journal of interventional cardiology**, v. 21, n. 1, p. 74-85, 2008.

BATLOUNI, Michel. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 94, p. 556-563, 2010.

BÔA, Igor Santos. Atividade nefroprotetora da resina de *Virola oleifera* (Schott) A. C. Smith na nefropatia induzida por contraste. Dissertação, Universidade Vila Velha, 2015.

BORDIGNON, Clenir. Plantas medicinais e raízes culturais: prática dialógica de saberes, 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Saúde renal para todos: Promoção do acesso equitativo aos melhores cuidados e tratamentos . Biblioteca Virtual em Saúde: Ministério da Saúde. 2019. Disponível em:< <https://bvsmms.saude.gov.br/saude-renal-para-todos-promocao-do-acesso-equitativo-aos-melhores-cuidados-e-tratamentos-14-3-dia-mundial-do-rim/#:~:text=No%20Brasil%2C%20estima%2Dse%20que,tamb%C3%A9m%20o%20Guia%20de%20Atividades>>. Acesso em: 07 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 971, de 3 de maio de 2006. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2006.

CARDOSO, Priscylla Maria Martins. Atividade nefroprotetora do extrato enriquecido de polifenóis de *Euterpe edulis* Martius. Dissertação, Universidade Vila Velha, 46 f., 2015.

CIRAQUE, Aline *et al.* Nefrotoxicidade fármaco induzida. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 38, n. especial, p. 35-51, 2022.

COSENZA, Gustavo Pereira. Efeito do extrato bruto das folhas de *Echinodorus Macrophyllus* e de frações semipurificadas sobre a função renal em ratos com necrose tubular aguda induzida por gentamicina. Dissertação, Universidade Federal de Minas Gerais, 2010.

COZER, Dayane Bertollo. Avaliação do efeito nefroprotetor da *Calycophyllum spruceanum* (mulateiro) em camundongos submetidos à nefropatia por diclofenaco de sódio. Tese de Doutorado, Universidade Vila Velha, 2024.

CHU, Elena Capelari. Lítio: farmacologia, intoxicação e tratamento. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade de São Paulo, 2023.

CUNHA, Ademar D. J. Papel da lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) urinária na nefrotoxicidade da cisplatina em pacientes com câncer de cabeça e de pescoço. Dissertação, Universidade Estadual do Oeste do Paraná: Cascavel, 112 f. 2014.

DINIZ, L. R. L. Efeito das saponinas triterpênicas isoladas de raízes da *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke sobre a função renal. Dissertação, Universidade de Minas Gerais: Belo Horizonte, 116 f. 2006.

DORTA, D.J *et al.* Toxicologia Forense. São Paulo: Edgard Blücher Ltda., p. 714, 2018.

DUSSE, Luci M. S. *et al.* Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente?. **Revista Brasileira de Análise Clínicas**, 2017.

FANOS, Vassilios; CATALDI, L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. **Journal of chemotherapy**, v. 12, n. 6, p. 463-470, 2000.

FIGUEIREDO, Cátia; LEMOS, Joana. Lithium, an old friend and a forgotten enemy. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. 1625-1627, 2020.

FIGUEIREDO, N. M. A. Manual de Produção de Textos Acadêmicos. 1. ed. São Paulo: Atlas, 2005.

FREITAS, D. F. *et al.* Efeitos nefroprotetores de curcuma longa na doença renal crônica. Dissertação, Universidade Federal de Lavras, 50 p. 2020.

GEORGE JR, A. *et al.* Biologia celular e molecular do rim. **Medicina interna**. Rio de Janeiro: McGraw Hill, v. 17. p. 1741-1748, 2008.

GOLDSTEIN, Stuart L. *et al.* A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. **Kidney international**, v. 90, n. 1, p. 212-221, 2016.

GOMES, Isabele Bezerra dos Santos. Efeito do tratamento com quercetina sobre a nefropatia diabética em camundongos teroscleróticos. Tese, Universidade Federal do Espírito Santo: Vitória, 2010.

GUSS, Ketheley L. *et al.* Ultrasound-assisted extraction of *Achyrocline satureioides* prevents contrast-induced nephropathy in mice. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 37, p. 368-374, 2017.

GOWD, Vemana *et al.* Resveratrol: Evidence for its nephroprotective effect in diabetic nephropathy. **Advances in Nutrition**, v. 11, n. 6, p. 1555-1568, 2020.

HALOUI, Mounsif *et al.* Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 71, n. 3, p. 465-472, 2000.

HWANG, Y. Joseph *et al.* Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. **Annals of internal medicine**, v. 161, n. 4, p. 242-248, 2014.

IZZEDINE, Hassan. Néphrotoxicité médicamenteuse. **Nephrologie & thérapeutique**, v. 14, n. 3, p. 127-134, 2018.

KUBA, Gisele; VATTIMO, Maria de Fátima Fernandes. O uso de fitoterápicos orientais nas lesões renais: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 4 suppl 3, p. 1192-1198, 2015.

KUNG, Chin-Wei; CHOU, Yu-Hsiang. Acute kidney disease: an overview of the epidemiology, pathophysiology, and management. **Kidney Research and Clinical Practice**, v. 42, n. 6, p. 686, 2023.

JOHNSON, R. J; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. Nefrologia Clínica: abordagem abrangente. 5° edição. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2016.

KAHRAMAN, Ahmet *et al.* The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. **Toxicology**, v. 183, n. 1-3, p. 133-142, 2003.

KANCHANA, Karvannan; PARAMESWARI, C. S. Protective effect of *Phyllanthus niruri* against cyclosporine A-induced nephrotoxicity in rats. **Comparative Clinical Pathology**, v. 22, p. 885-893, 2013.

KWIATKOWSKA, Ewa *et al.* The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 6109, 2021.

LIU, Erwei *et al.* *Eucommia ulmoides* bark protects against renal injury in cadmium-challenged rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 15, n. 3, p. 307-314, 2012.

MAEDER, Micha *et al.* Contrast nephropathy: review focusing on prevention. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n. 9, p. 1763-1771, 2004.

MALHI, Gin S.; MASSON, Marc; BELLIVIER, Frank (Ed.). The science and practice of lithium therapy. Springer, 2016.

Marmitt, Diorge *et al.*. Atividade nefroprotetora das plantas medicinais da RENISUS. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 19, n. 1, p. 99-108, 2017.

MARTINS, Caroline Azevedo; YOUNES-IBRAHIM, Mauricio. Nefrotoxicidade - aspectos básicos. **Medicina, Ciência e Arte**, v. 1, n. 4, p. 31-44, 2022

MANSO, Maria Elisa Gonzalez; BIFFI, Elaine Cristina Alves; GERARDI, Thiago José. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no município de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 1, p. 151-164, 2015.

MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho *et al.* Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 4, p. 382-390, 2010.

MODY, Hardik *et al.* A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 9, n. 8, p. 896-909, 2020.

MOHAMMED, Nazar MA *et al.* Contrast-induced nephropathy. **Heart views**, v. 14, n. 3, p. 106-116, 2013.

NASCIMENTO, Espedito L. *et al.* Renoprotective effect of the *Echinodorus macrophyllus* in induced renal injury. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 27, n. 1, p. 12-17, 2014.

NASCIMENTO, Mariana Moura. Avaliação dos efeitos do Nebivolol sobre a nefrotoxicidade em ratos tratados com Tenofovir. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2023.

NICÁCIO, Gabriela L. S. *et al.* Breve revisão sobre as propriedades fitoterápicas do zingiber officinale-o gengibre. **Sinapse múltipla**, v. 7, n. 2, p. 74-80, 2018.

NOLIN, Thomas D.; HIMMELFARB, Jonathan. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity. **Adverse drug reactions**, p. 111-130, 2010.

O'BRIEN, Frank. Nefropatia de refluxo: Distúrbios renais e urinários. **Manual MSD**, 2023. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-renais-e-urin%C3%A1rios/dist%C3%BArbios-da-filtra%C3%A7%C3%A3o-dos-rins/nefropatia-de-refluxo>>. Acesso em: 30 maio 2024.

OLIVEIRA, Ana Luiza *et al.* Uso de plantas medicinais por pacientes renais crônicos em tratamento hemodialítico. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 23, n. 2Supl., p. 38-46, 2020.

OLIVEIRA, Victor Alves *et al.* Aspectos atuais sobre a utilização da *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra) no tratamento da litíase renal. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 15, p. e1386-e1386, 2019.

ONYESIFE, Chioma Obiageli *et al.* Nephroprotective effects of *Piper nigrum* extracts against monosodium glutamate-induced renal toxicity in rats. **Scientific African**, v. 19, p. e01453, 2023.

PAIXÃO, Juliana Azevedo. Composição química, compostos fenólicos e atividade antioxidante de acessos de ananas comosus oriundos do bag-abacaxi. Dissertação, Universidade Federal da Bahia: Salvador, 165 f., 2023.

PAULA, V. G. *et al.* Maternal-fetal repercussions of *Phyllanthus niruri* L. treatment during rat pregnancy. **J Ethnopharmacol**, v. 254, p.1-8, 2020.

PERAZELLA, Mark A. Drug-induced nephropathy: an update. **Expert opinion on drug safety**, v. 4, n. 4, p. 689-706, 2005.

PERAZELLA, Mark A. Renal vulnerability to drug toxicity. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 7, p. 1275-1283, 2009.

PUCCI, Nidia Denise. Efeitos do *Phyllanthus niruri* em parâmetros metabólicos de portadores de litíase urinária. Tese, Universidade de São Paulo, 2017.

RAD, Hajar Adib *et al.* Effect of Ginger and Novafen on menstrual pain: A cross-over trial. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 57, n. 6, p. 806-809, 2018.

RANG, H. P. *et al.* Fármacos antibacterianos. In: RANG, H. P. *et al.* Rang & Dale: Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap. 51. p. 634-635, 2016.

Rathod, N.R. *et al.* Anti-urolithiatic effects of *Punica granatum* in male rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.140, n.2, p.234-238, 2012.

RIBEIRO, Loren A. P. Um estudo sobre Insuficiência renal. **Academia de Ciência e Tecnologia**, São José: Rio Preto, 1(1): 2008.

RODRÍGUEZ-SALGUEIRO, Sandra *et al.* Benefits of D-005, a lipid extract from *Acrocomia crispera* fruits, in the prevention of acute kidney injury induced by nephrotoxicity in rats. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, n. 1, p. 9-18, 2021.

ROUGIER, Florent *et al.* Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity: quantitative relationships. **Clinical pharmacokinetics**, v. 42, p. 493-500, 2003.

RUDNICK, Michael R.; KESSELHEIM, Aaron; GOLDFARB, Stanley. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. **Cleveland Clinic journal of medicine**, v. 73, n. 1, p. 75, 2006.

RUSSO, J. I. S. Nefrotoxicidade induzida por fármacos: caracterização da

realidade hospitalar, medidas preventivas e oportunidades de intervenção. Dissertação de mestrado, Universidade de Lisboa: Lisboa, 88 f, 2013.

SAAD, Glauca A. *et al.* Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 468 p. 2016.

SAH, Amit *et al.* A comprehensive study of therapeutic applications of chamomile. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 10, p. 1284, 2022.

SALES, Gabriel T. M.; FORESTO, Renato D. Drug-induced nephrotoxicity. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. s82-s90, 2020.

SANTANA, M. D.O *et al.* O poder das plantas medicinais: uma análise histórica e contemporânea sobre a fitoterapia na visão de idosas. *Revista Multidebates*, v. v.2, n. 2, p. 10-27, 2018.

SANTOS, R. G. Potencial nefroprotetor do 8-gingerol isolado do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) frente à toxicidade induzida por cisplatina. Dissertação, Universidade Federal do Ceará: Fortaleza, 104f. 2019.

SANTOS, Rafaela Oliveira *et al.* Uso da *Salvia officinalis* como agente fitoterápico no controle da Diabetes Mellitus. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e267996930-e267996930, 2020.

SANTOS, Raiana S.; SILVA, Sueleide S.; VASCONCELOS, Tiberio C. L. Aplicação de plantas medicinais no tratamento da ansiedade: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 52060-52074, 2021.

SCHETZ, Miet *et al.* Drug-induced acute kidney injury. **Current opinion in critical care**, v. 11, n. 6, p. 555-565, 2005.

SERIO, Alisa W. *et al.* Aminoglycoside Revival: Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation. **Ecosal Plus**. v. 8, n. 1, p. 10-1128, 2018.

SIEMENS, Tobias August *et al.* APOL1 risk variants and kidney disease: what we know so far. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, p. 388-402, 2018.

SILVA, Thamyres. D. S. *et al.* Desafios acerca do envelhecimento e função renal. **Revista Foco**, v. 17, n. 3, p. e4684-e4684, 2024.

SILVA, Tânia Mara da *et al.* Influence of *Zingiber officinale* extract on push-out bond strength of glass-fiber post. **Brazilian Dental Journal**, v. 29, p. 93-98, 2018.

Soares, Karla Lirio. Caracterização química e atividade biológica das cascas dos frutos do cambuí-roxo (*Eugenia candolleana* DC) e do bacupari (*Garcinia brasiliensis* Mart.). Tese Doutorado, Universidade Vila Velha, 88 f. 2023.

SOETIKNO, Vivian *et al.* Curcumin ameliorates macrophage infiltration by inhibiting NF- κ B activation and proinflammatory cytokines in streptozotocin induced-diabetic nephropathy. **Nutrition & metabolism**, v. 8, p. 1-11, 2011.

SONFACK, Christelle Stéphanie *et al.* The Aqueous Extract from the Stem Bark of *Garcinia lucida* Vesque (Clusiaceae) Exhibits Cardioprotective and Nephroprotective Effects in Adenine-Induced Chronic Kidney Disease in Rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2021, n. 1, p. 5581041, 2021.

SOUZA, Benedita Jales *et al.* Potencial hipocolesterolêmico e antioxidante da folha de Taioba (*Xanthosoma sagittifolium* (L.) Schott) em camundongos dislipidêmicos induzidos por dieta. **Nutrivisa Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde**, Fortaleza, v. 11, n. 1, p. e12562, 2024.

TIRKEY, Naveen *et al.* Curcumin, a diferuloylmethane, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rat kidneys. **BMC pharmacology**, v. 5, p. 1-10, 2005.

UCHINO, Shigehiko *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. **Jama**, v. 294, n. 7, p. 813-818, 2005.

VATTIMO, Maria de Fátima Fernandes; SILVA, Natalia Oliveira da. Uncária tomentosa e a lesão renal aguda isquêmica em ratos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, p. 194-198, 2011.

YU, Li-Ya; SHI, Wen-Lei; XIN-GUI, Guo. Cardio-protective role of gingerol along with prominent anti-diabetic cardiomyopathy action in a streptozotocin-induced diabetes mellitus rat model. **Cell Journal (Yakhteh)**, v. 19, n. 3, p. 469, 2017.

ZHANG, Dong-wei *et al.* Curcumin and diabetes: a systematic review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, n. 1, p. 636053, 2013.

ZHANG, Lin *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 59, n. 23, p. 12361-12367, 2011.

ZHOU, Xin J.; LASZIK, Zoltan G.; SILVA, Fred G. Anatomical changes in the aging kidney. In: **The aging kidney in health and disease**. Boston, MA: Springer US, p. 39-54, 2008.

ZHOU, Xin J. *et al.* Renal senescence in 2008: progress and challenges. **International urology and nephrology**, v. 40, p. 823-839, 2008

