



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO

PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE CURSO DE MEDICINA

ALEFF JEFFERSON PAIVA GE

**EFEITO PROTETOR DE FITOTERÁPICOS DIANTE DA NEFROTOXICIDADE
INDUZIDA POR GENTAMICINA EM MODELOS ANIMAIS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

MOSSORÓ

2020

ALEFF JEFFERSON PAIVA GE

**EFEITO PROTETOR DE FITOTERÁPICOS DIANTE DA NEFROTOXICIDADE
INDUZIDA POR GENTAMICINA EM MODELOS ANIMAIS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Monografia apresentada a Universidade Federal Rural
do Semi-Árido como requisito para obtenção do título
de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. Rafael Fernandes de Queiroz
Neto

MOSSORÓ

2020

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

G292e Ge, Aleff Jefferson Paiva.
Efeito protetor de fitoterápicos diante da
nefrotoxicidade induzida por gentamicina em
modelos animais: uma revisão da literatura /
Aleff Jefferson Paiva Ge. - 2020.
24 f. : il.

Orientador: Rafael Fernandes de Queiroz Neto.
Monografia (graduação) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2020.

1. Doenças do trato urinário. 2. Plantas
medicinais. 3. Fitoterapia. 4. Nefrotoxicidade.
I. Queiroz Neto, Rafael Fernandes de, orient. II.
Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

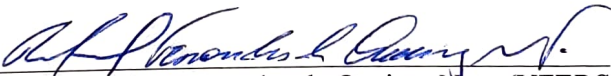
ALEFF JEFFERSON PAIVA GE

**EFEITO PROTETOR DE FITOTERÁPICOS DIANTE DA
NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR GENTAMICINA EM MODELOS
ANIMAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

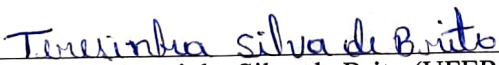
Monografia apresentada a Universidade
Federal Rural do Semi-Árido como
requisito para obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Defendida em: 06 /02 /2020.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Me. Rafael Fernandes de Queiroz Neto (UFERSA)
Presidente


Prof. Me. Andrea Taborda Ribas da Cunha (UFERSA)
Membro Examinador


Prof. Dra. Teresinha Silva de Brito (UFERSA)
Membro Examinador

RESUMO

A fitoterapia é caracterizada pelo uso medicinal de plantas, ou de suas partes. O uso de plantas medicinais de forma empírica, é uma prática milenar e está ligado à história e cultura de diversas populações. No Brasil, há políticas nacionais que regulam e incentivam a prática da fitoterapia. Diversos experimentos envolvendo fitoterápicos têm como alvo a atividade nefroprotetora, para prevenir ou tratar o dano renal induzido por medicamentos. Entre esses medicamentos, está a gentamicina, que é um antibiótico aminoglicosídeo de uso bastante difundido na prática médica. Nesta revisão, foi feito um levantamento de 27 artigos onde foram testados 26 diferentes plantas medicinais em modelos animais de dano renal induzido por gentamicina. Dos fitoterápicos analisados, 11 são derivados de plantas encontradas em solo nacional. As bases de dados usadas para o levantamento dos estudos foram PUBMED, SCIELO e LILACS. Foram observadas, nos experimentos, melhora significativa dos marcadores de função renal e estresse oxidativo nos animais tratados com os extratos de plantas medicinais.

Palavras chave: Doenças do trato urinário, plantas medicinais, fitoterapia e nefrotoxicidade.

ABSTRACT

Herbal medicine is characterized by the medicinal use of plants or their parts. The empirical use of medicinal plants is an ancient practice and is linked to the history and culture of different populations. In Brazil, there are national policies that regulate and encourage the practice of herbal medicine. Several experiments involving herbal medicines target nephroprotective activity to prevent or treat drug-induced kidney damage. Among these drugs is gentamicin, which is an aminoglycoside antibiotic that is widely used in medical practice. In this review, a survey of 27 articles was carried out, where 26 different medicinal plants were tested in animal models of gentamicin-induced kidney damage. Of the herbal medicines analyzed, 11 are derived from plants found in national soil. The databases used to survey the studies were PUBMED, SCIELO and LILACS. The experiments showed a significant improvement in markers of renal function and oxidative stress in animals treated with medicinal plant extracts.

Key words: Urinary tract diseases, medicinal plants, herbal medicine and nephrotoxicity.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	5
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	6
2.1	FITOTERÁPICOS E SEU CONTEXTO NO SUS.....	6
2.2	AMINOGLICOSÍDEOS E SUA NEFROTOXICIDADE.....	7
3	OBJETIVOS.....	9
3.1	GERAL.....	9
3.2	ESPECÍFICOS.....	9
4	METODOLOGIA.....	10
4.1	TIPO DO ESTUDO.....	10
4.2	LEVANTAMENTO DOS DADOS.....	10
4.3	AMOSTRA.....	10
5	RESULTADOS.....	12
6	DISCUSSÃO.....	17
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
	REFERÊNCIAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

A fitoterapia caracteriza-se pelo uso de plantas medicinais nas suas variadas formas farmacêuticas, porém, sem isolar seu princípio ativo. O uso de plantas com fins terapêuticos de forma empírica é uma prática milenar que está intimamente relacionada aos primórdios da medicina e ainda se mostra presente na cultura de diversos povos ao redor do mundo.

O Brasil, devido à sua vasta biodiversidade, tem grande potencial para o desenvolvimento da fitoterapia (BRASIL, 2006). Essa modalidade terapêutica é regulamentada pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) de 2006 que estabelece diretrizes para o uso da fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS), que vão desde a capacitação dos profissionais que irão fazer as prescrições até o incentivo de pesquisas na área com objetivo de fortalecer o embasamento científico dessa prática.

Os fitoterápicos podem ser efetivos tanto no tratamento como prevenção de patologias que acometem os diversos sistemas do corpo. Um efeito amplamente investigado é o efeito protetor contra o dano renal induzido por medicamentos nefrotóxicos, como alguns anti-inflamatórios, antineoplásicos e antibióticos. Entre esse fármacos, destaca-se a gentamicina, um antibiótico aminoglicosídeo, que apresenta excelente efeito bactericida, principalmente, contra bactérias aeróbias gram-negativas (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014). No entanto, apresenta efeitos colaterais importantes que limitam o seu uso, sendo um de seus efeitos colaterais, a já citada nefrotoxicidade.

A maioria dos estudos com plantas medicinais se resume a estudos etnofarmacológicos e estudos in vivo com modelos experimentais de dano renal induzido por aminoglicosídeos. A presente revisão objetivou realizar um levantamento das plantas medicinais que conferem efeito protetor contra os danos renais secundários à administração de gentamicina.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FITOTERÁPICOS E SEU CONTEXTO NO SUS

Fitoterapia é o termo usado para descrever o uso de medicamentos cujo princípio ativo é um vegetal ou derivado, e que tem base na cultura popular (BRASIL, 2012). As plantas medicinais podem ser encontradas na forma “*in natura*”, como droga vegetal (extrato seco), fitoterápico manipulado ou fitoterápico industrializado (BRASIL, 2006).

O incentivo dos órgãos de saúde ao uso de plantas medicinais foi marcado pela conferência de Alma-Ata de 1978, que estabeleceu metas para o ano 2000 relacionadas aos cuidados primários de saúde, as quais envolvem participação da comunidade e uso de recursos locais de forma plena. Foi sugerida a incorporação de praticantes da medicina tradicional ao sistema de saúde na forma de agentes comunitários de saúde de forma que seu conhecimento e credibilidade diante da população fossem aliados ao sistema formal de saúde (OMS, 1978).

No Brasil, o uso de fitoterápicos está incluído na PNPIC de 2006. O texto traz o histórico dos documentos que introduziram a fitoterapia no sistema de saúde brasileiro e as diretrizes que regulam desde a elaboração de uma relação nacional de plantas medicinais e fitoterápicos, até estratégias para implantação da fitoterapia na atenção primária e capacitação dos profissionais que irão prescrever esses medicamentos. Entre essas diretrizes, se destaca a que diz respeito ao incentivo à pesquisa e desenvolvimento de plantas medicinais e fitoterápicos, sempre dando prioridade à biodiversidade do país (BRASIL, 2006).

Além da PNPIC, no mesmo ano, foi publicada através do decreto presidencial nº 5813, em 22 de junho de 2006, uma Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que traz diretrizes que abordam desde a cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos até o acesso da população a essas substâncias (BRASIL, 2006).

A fitoterapia pode se dividir em fitoterapia popular, que consiste no conhecimento da maioria da população e, normalmente, é transmitido através de relatos, sem qualquer evidência científica; fitoterapia tradicional, que diz respeito ao uso de fitoterápicos em sistemas médicos milenares oriundos de culturas peculiares; e a fitoterapia científica ocidental, que se trata do uso clínico de fitoterápicos baseado em evidência científica (BRASIL, 2012). A prática da fitoterapia científica ocidental demanda a capacitação dos

profissionais de saúde que estarão prescrevendo os fitoterápicos. Em uma pesquisa realizada por Bruning, Mosegui e Vianna (2012), de dez profissionais de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu, apenas 2 faziam prescrição de fitoterápicos e tinham treinamento para realizar tais prescrições.

2.2 AMINOGLICOSÍDEOS E SUA NEFROTOXICIDADE

Os aminoglicosídeos são um grupo de antibióticos derivados de compostos produzidos por actinomicetos do solo. Esse grupo inclui a estreptomicina, neomicina, canamicina, amicacina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, netilmicina e outros. O fármaco pioneiro dessa classe foi a estreptomicina, isolada de uma cepa do *Streptomyces griseus* na década de 40. A amicacina e netilmicina, são exemplos de compostos semissintéticos derivados de outros aminoglicosídeos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Sua estrutura química consiste em um anel de hexose (estreptidina na estreptomicina ou 2-deoxiestreptamina nos demais aminoglicosídeos) no qual vários aminoácidos se ligam através de ligações glicosídicas. Suas características físico-químicas incluem hidrossolubilidade e maior atividade em pH alcalino (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Seu mecanismo de ação consiste na inibição irreversível da síntese proteica. No entanto, uma característica que os diferencia dos demais inibidores da síntese proteica, é que ao invés de ter efeito bacteriostático, os aminoglicosídeos têm efeito bactericida. Esse efeito é dose-dependente. Sua entrada nas células bacterianas ocorre através de porinas encontradas na membrana externa. O transporte através da membrana plasmática é dependente do transporte de elétrons. Uma vez dentro do citoplasma bacteriano, os aminoglicosídeos se ligam aos polissomos, interferindo em sua função de síntese de proteínas (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Outra característica marcante é seu efeito pós-antibiótico, que consiste em uma atividade bactericida residual que permanece após os níveis séricos do fármaco se encontrarem abaixo da concentração inibitória mínima. Essa característica permite que os tratamentos com aminoglicosídeos tenham eficácia em esquemas com doses altas e longos intervalos entre as administrações (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Devido à sua hidrossolubilidade, são precariamente absorvidos pelo trato

gastrointestinal. Essa característica faz com que sua principal via de administração seja a parenteral. Sua depuração acontece por meio do rim e sua meia vida no córtex renal é estimada entre 30-700 horas, fazendo com que haja eliminação urinária 20 a 30 dias após a administração da dose (OLIVEIRA; CIPULLO; BURDMANN, 2006).

Segundo Oliveira; Cipullo e Burdmann (2006), a toxicidade celular é uma característica de todos os aminoglicosídeos. Seu próprio mecanismo de ação, ao agir em células não bacterianas explica tal efeito. O autor ainda salienta que os efeitos tóxicos mais marcantes são nefrotoxicidade, ototoxicidade e o bloqueio neuromuscular.

A nefrotoxicidade apresenta-se mais comumente através da elevação discreta dos níveis da creatinina plasmática. Ainda não há um consenso sobre o mecanismo exato de lesão das células tubulares e da disfunção glomerular, porém, algumas teorias apontam mecanismos envolvendo perturbações na estrutura das membranas celulares (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). De acordo com Oliveira; Cipullo e Burdmann (2006), o estresse oxidativo também está entre os mecanismos responsáveis pela lesão renal causada pelos aminoglicosídeos. Dentro dessa classe de antibióticos, os com efeito nefrotóxico mais significativo são a neomicina, tobramicina e gentamicina (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

O estresse oxidativo pode ser definido como um estado de desequilíbrio entre fatores pró-oxidantes e antioxidantes (BARBOSA *et al.*, 2010). Os principais fatores pró- oxidantes são as espécies reativas de oxigênio (EROS). Os fatores antioxidantes podem ser divididos nos fatores que agem diretamente nas EROS, como glutathiona reduzida (GSH), superóxido-dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GSH-Px) e vitamina E; e nos fatores com capacidade de reparar os danos causados pelo estresse oxidativo, como o ácido ascórbico, a glutathiona-redutase (GSH-Rd) e GSH-Px (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Realizar uma revisão de literatura dos estudos in vivo que avaliam o efeito de fitoterápicos sobre o dano renal induzido por gentamicina em modelos animais.

3.2 ESPECÍFICOS

Identificar as plantas com efeito nefroprotetor e os principais compostos secundários encontrados em suas análises fitoquímicas.

Comparar os valores de marcadores de função renal dos animais tratados com fitoterápicos e gentamicina com os de animais tratados apenas com o agente nefrotóxico.

Avaliar o efeito do uso das plantas medicinais sobre os marcadores de estresse oxidativo e atividade antioxidante.

Comparar os resultados dos estudos histopatológicos de animais que receberam tratamento com fitoterápicos com os resultados dos que não receberam.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DO ESTUDO

O estudo trata-se de uma revisão da literatura que busca fazer um levantamento das plantas medicinais com efeito nefroprotetor comprovado em estudos *in vivo*.

4.2 LEVANTAMENTO DOS DADOS

Os estudos foram buscados nas bases de dados: PUBMED, SCIELO e LILACS, no período de novembro a dezembro de 2019. Os descritores usados na busca foram: Fitoterápicos; Nefrotoxicidade; Doenças renais; Doenças do trato urinário; Phytotherapy; Nephrotoxicity e Urologic Diseases. Os operadores lógicos usados foram AND, nas bases PUBMED e SCIELO e E, no LILACS.

4.3 AMOSTRA

Foram incluídos estudos que analisavam o efeito de fitoterápicos nos marcadores de dano renal e/ou na histologia renal de modelos animais de nefrotoxicidade induzida por gentamicina e que estavam disponíveis completos e de forma gratuita.

Foram excluídos textos incompletos, textos que não estavam disponíveis gratuitamente, estudos que usavam modelos de dano renal induzido por outras substâncias ou medicamentos que não a gentamicina e estudos que avaliavam o efeito de substâncias isoladas derivadas de plantas e não de fitoterápicos.

A triagem dos estudos foi feita inicialmente pela leitura de seus títulos e, em seguida, foram lidos os resumos. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos por completo. Para essa leitura final, foram selecionados 27 artigos. O total de plantas abordadas nesses

artigos foi de 26, das quais, 11 podem ser encontradas em solo brasileiro.

5 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os 27 artigos revisados. Os estudos foram conduzidos por 26 autores no período entre 2006 e 2019. Foram analisados os efeitos de 26 plantas em modelos animais de nefrotoxicidade induzida por gentamicina. 25 estudos usaram modelos murinos e apenas 2, conduzidos por Ullah *et al.* (2013; 2014), utilizaram coelhos como modelos experimentais.

Das plantas utilizadas nos estudos, são comumente encontradas no Brasil, *Vitis vinifera*, *Carica papaya*, *Moringa oleifera*, *Allium sativum*, *Passiflora sp.*, *Tecoma stans*, *Cucumis melo*, *Daucus carota L.*, *Olea europaea L.*, *Mentha piperita* e *Beta vulgaris L.*

Tabela 1 - Artigos incluídos na revisão

Primeiro autor	Ano	Planta	Animais	Número de animais
A., V	2018	<i>Rotula aquatica</i> Lour	Ratos	24
Ahmad, QZ	2012	<i>Piper cubeba</i>	Ratos	60
Ehsani, V	2017	<i>Pistacia vera</i>	Ratos	49
El-Ashmawy, IM	2006	<i>Vitis vinifera</i>	Ratos	80
Ezejiofor, AN	2014	<i>Costus afer</i>	Ratos	30
EL Gamal, AA	2014	0	Ratos	24
Gheith, I	2018	<i>Carica papaya</i>	Ratos	45
Gomaa, AMS	2018	<i>Allium sativum</i>	Ratos	24
Hussain, T	2012	<i>Solanum xanthocarpum</i>	Ratos	24
Jain, A	2013	<i>Tephrosia purpurea</i>	Ratos	24
Kakalij, RM	2014	<i>Elaeocarpus ganitrus</i>	Ratos	36
Khan, MR	2011	<i>Sonchus asper</i>	Ratos	30
Moghaddam, AH	2012	<i>Diospyros lotus</i>	Ratos	30
Nafiu, AO	2019	<i>Moringa oleifera</i>	Ratos	45
Nasri, H	2013	<i>Allium sativum</i>	Ratos	50
Nerdy, N	2019	<i>Passiflora sp.</i>	Ratos	120
Niazi, SG	2017	<i>Cuscuta reflexa</i>	Ratos	25
Okokon, JE	2011	<i>Croton zambesicus</i>	Ratos	30
Raju, S	2011	<i>Tecoma stans</i>	Ratos	30
Saleem, M	2019	<i>Cucumis melo</i>	Ratos	24
Shin, H	2014	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	Ratos	52
Sodimbaku, V	2016	<i>Daucus carota L.</i>	Ratos	24
Sonkar, N	2014	<i>Butea monosperma</i>	Ratos	20
Tavafi, M	2012	<i>Olea europaea L.</i>	Ratos	35
Ullah, N	2013	<i>Citrillus colocynthis</i>	Coelhos	24
	2014	<i>Mentha piperita</i>	Coelhos	24
Valipour, P	2016	<i>Ferulago angulata</i>	Ratos	40

Os estudos *in vivo* foram realizados através da administração de doses nefrotóxicas de gentamicina nos animais experimentais e da administração dos extratos das plantas medicinais. Os experimentos usaram diferentes esquemas de tratamento, desde a administração concomitante da gentamicina com o extrato do fitoterápico, até terapias preventivas e/ou curativas. O Quadro 1 traz os parâmetros laboratoriais usados para avaliar a função renal, seu resultado comparado aos valores dos grupos controle negativo e os esquemas de tratamento utilizados pelos autores. O experimento de Gheith e El-Mahmoudy (2018), além dos marcadores de dano renal convencionais, como ureia e creatinina, fez uso dos marcadores Clusterina (Clu) e da molécula de injúria renal-1 (KIM-1). Todos os autores, com exceção de Ullah *et al.* (2013), observaram melhora significativa em todos os parâmetros avaliados, quando comparados aos grupos de controle negativo que fizeram uso apenas do agente nefrotóxico.

Com exceção de Gomaa, Abdelhafez e Aamer (2018), Moghaddam *et al.* (2012) e Nerdy e Ritarwan (2019), os demais autores, além de análise de parâmetros laboratoriais, realizaram avaliação do efeito dos extratos de plantas sobre a histologia renal dos animais. Entre os parâmetros avaliados, pode-se citar necrose tubular, congestão glomerular, infiltrado inflamatório, edema intersticial e congestão de vasos sanguíneos. Com base nesses parâmetros, Nasri, Nematbakhsh e Rafieian-Koapei (2013), fizeram uso de um escore que graduava a lesão tecidual em uma pontuação que variava de 0 a 5. Os resultados mostraram melhora dos padrões histológicos em comparação ao dos grupos de controle negativo. Apenas Ullah *et al.* (2013) não observaram nenhuma melhora significativa no padrão histológico dos coelhos usados em sua pesquisa sobre o efeito do extrato de *Citrillus colocynthis* sobre a nefrotoxicidade induzida por gentamicina.

Como citado no Quadro 1, alguns autores dividiram os animais em grupos que receberam diferentes esquemas de tratamento do mesmo extrato de planta medicinal. Ahmad *et al.* (2012) usou grupos pré e pós tratados e, apenas nos níveis de creatinina do grupo pré-tratado com 810 mg/kg do extrato de Kabab chini, foi observado efeito inferior às outras doses e outros grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos no resultado dos níveis de ureia. Na análise histopatológica, o grupo pós tratado com 810 mg/kg do extrato mostrou resultados ligeiramente inferiores aos demais. Jain, Nahata e Singhai (2013) obtiveram valores de ureia e creatinina ligeiramente melhores no grupo que recebeu o tratamento curativo; já em relação aos marcadores de estresse oxidativo, o tratamento curativo mostrou melhores resultados nos níveis de GSH, enquanto o grupo que recebeu o esquema preventivo teve melhores valores de MDA. Na análise histopatológica, o grupo que

recebeu o esquema preventivo, apresentou resultados melhores que o grupo que recebeu o esquema curativo. Nasri, Nematbakhsh e Rafieian-Koapei (2013) compararam animais que receberam administração concomitante de gentamicina e extrato do *Allium sativum* com animais que receberam gentamicina por 10 dias e depois o extrato por 10 dias. O grupo que recebeu o tratamento concomitante teve resultados melhores nos níveis de nitrogênio ureico no sangue e creatinina, e também na análise histopatológica.

Quadro 1 - Parâmetros laboratoriais avaliados: A: pré-tratados; B: pós-tratados; C: uso concomitante do extrato com a gentamicina; A+C: período de pré-tratamento seguido de período com uso concomitante; US: ureia sérica; CS: creatinina sérica; NUS: nitrogênio ureico no sangue; AUS: ácido úrico sérico; CC: clearance de creatinina; VU: volume urinário; GU: glicose urinária; PS: proteína sérica; PU: proteína urinária; UU: ureia urinária; CU: creatinina urinária; Alb S: albumina sérica; Alb U: albumina urinária.

Primeiro autor	Planta	Grupos de tratamento	Marcadores de função renal	Resultados
A., V	Rotula aquatica Lour	C	CS, US e NUS	Melhora
Ahmad, QZ	Piper cubeba	A e B	US e CS	Melhora
Ehsani, V	Pistacia vera	C	NUS, CS, CC, VU e GU	Melhora
El-Ashmawy, IM	Vitis vinifera	A+C	US e CS	Melhora
Ezejiofor, AN	Costus afer	C	US e CS	Melhora
EL Gamal, AA	Beta vulgaris L.	A+C	US, AUS, CS e PS	Melhora
Gheith, I	Carica papaya	C	US, CS, UU, CU e KIM-1 e Clu (séricos e urinários)	Melhora
Gomaa, AMS	Allium sativum	C	CS e NUS	Melhora
Hussain, T	Solanum xanthocarpum	C	VU, US, CS, UU e CU	Melhora
Jain, A	Tephrosia purpurea	A e B	US e CS	Melhora
Kakalij, RM	Elaeocarpus ganitrus	C	Alb S, Alb U, CS, CU, AUS, NUS e PS	Melhora
Khan, MR	Sonchus asper	C	US, CS, VU, GU e PU	Melhora
Moghaddam, AH	Diospyros lotus	C	CS e NUS	Melhora
Nafiu, AO	Moringa oleifera	B	VU, CC,CS, CU, US, UU	Melhora

Primeiro autor	Planta	Grupos de tratamento	Marcadores de função renal	Resultados
Nasri, H	Allium sativum	B e C	CS e NUS	Melhora
Nerdy, N	Passiflora sp.	C	CS e US	Melhora
Niazi, SG	Cuscuta reflexa	C	US, CS, NUS e AUS	Melhora
Okokon, JE	Croton zambesicus	C	CS e US	Melhora
Raju, S	Tecoma stans	C	CS, US, AUS e NUS	Melhora
Saleem, M	Cucumis melo	C	CS, US, AUS e NUS	Melhora
Shin, H	Panax ginseng C.A. Meyer	A+C	CS, PU e NUS	Melhora
Sodimbaku, V	Daucus carota L.	C	CS, US, AUS e NUS	Melhora
Sonkar, N	Butea monosperma	C	CS, CU, US e NUS	Melhora
Tavafi, M	Olea europaea L.	C	CS, CC e US	Melhora
Ullah, N	Citrillus colocynthis	C	VU, CS, CC, AUS e NUS	Sem melhora
	Mentha piperita	C	VU, CS, CC, AUS e NUS	Melhora
Valipour, P	Ferulago angulata	C	CS, US e AUS	Melhora

Fonte: elaborado pelo autor.

Os autores apresentados no Quadro 2 avaliaram também os efeitos dos fitoterápicos sobre o estresse oxidativo induzido pela gentamicina. Para isso, foram dosados marcadores relacionados à atividade de enzimas antioxidantes e a estresse oxidativo (Quadro 2). Seguindo o padrão já observado na avaliação dos marcadores de dano renal, o uso dos fitoterápicos apresentou melhores resultados quando comparado com os grupos que receberam apenas o agente nefrotóxico.

Nas pesquisas de Niazi et al. (2017); Jain, Nahata e Singhai (2013); Saleem *et al.* (2019); Nafiu *et al.* (2019); Raju *et al.* (2011); Sodimbaku *et al.* (2016) e Sonkar *et al.* (2014), foram realizadas análises fitoquímicas dos extratos utilizados. Os compostos secundários encontrados foram alcaloides, flavonoides, antraquinonas, taninos, terpenos e fitoesteróis.

Quadro 2 - Marcadores de estresse oxidativo e atividade antioxidante avaliados: MDA: malonaldeído; CAT: atividade de catalase; SOD: superóxido dismutase; NP-SH: sulfidril não proteica; GSH: glutationa; GSH-Px: glutationa peroxidase; GSH-R: glutationa redutase; POD: peroxidase; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; 8-OH-dG: 8-oxo-2'-desoxiguanosina; FRAP: do inglês Ferric Reducing Antioxidant Power; EROS: espécies reativas de oxigênio.

Primeiro autor	Planta	Grupos de tratamento	Marcadores de estresse oxidativo e atividade antioxidante	Resultados
A., V	Rotula aquatica Lour	C	SOD, CAT, GSH-Px, GSH- R, GSH, MDA, nitrato e EROS	Melhora
EL Gamal, AA	Beta vulgaris L.	A+C	MDA, NP-SH e CAT	Melhora
Gheith, I	Carica papaya	C	MDA	Melhora
Gomaa, AMS	Allium sativum	C	Capacidade antioxidante total e peróxidos totais	Melhora
Hussain, T	Solanum xanthocarpum	C	MDA, SOD, CAT, GSH e ácido ascórbico	Melhora
Jain, A	Tephrosia purpurea	A e B	MDA e GSH	Melhora
Kakali, RM	Elaeocarpus ganitrus	C	SOD, CAT e GSH	Melhora
Khan, MR	Sonchus asper	C	CAT, POD, SOD, TBARS e GSH	Melhora
Nafiu, AO	Moringa oleifera	B	SOD e MDA	Melhora
Shin, H	Panax ginseng C.A. Meyer	A e A+C	8-OH-dG e GSH	Melhora
Tavafi, M	Olea europaea L.	C	MDA, GSH, GSH-Px, CAT e SOD	Melhora
Valipour, P	Ferulago angulata	C	CAT, SOD, ácido ascórbico, nível de proteína carbonila, FRAP e MDA (sérico e tecidual)	Melhora

Fonte: elaborado pelo autor.

6 DISCUSSÃO

Todos os extratos de plantas medicinais testados nos estudos analisados na presente revisão, com exceção da *Citrillus colocynthis*, testada no experimento de Ullah *et al.* (2013), obtiveram êxito em prevenir ou reverter os efeitos tóxicos da gentamicina ao tecido renal. As propriedades antioxidantes foram apontadas pelos autores citados no Quadro 2 como responsáveis pelo efeito nefroprotetor dos fitoterápicos estudados. Essa ação antioxidante dos fitoterápicos testados pode ser explicada pelos resultados de análise fitoquímica obtidos por Niazi *et al.* (2017); Jain, Nahata e Singhai (2013); Saleem *et al.* (2019); Nafiu *et al.* (2019); Raju *et al.* (2011); Sodimbaku *et al.* (2016) e Sonkar *et al.* (2014), que encontraram compostos secundários com efeito conhecidamente antioxidante como flavonoides, taninos e terpenos.

Os resultados apresentados por Ahmad *et al.* (2012), Jain, Nahata e Singhai (2013) e Nasri, Nematbakhsh e Rafieian-Koapei (2013) são inconclusivos em relação à superioridade dos esquemas preventivos em relação a esquemas curativos. A comparação entre esses modelos de tratamento pode ser objeto de pesquisas futuras devido à importância de estarem bem definidas as posologias mais eficazes, que podem vir a ser usadas em ensaios clínicos.

Os marcadores de lesão renal, Clusterina e KIM-1, usados por Gheith e El-Mahmoudy (2018), mostraram-se bastante sensíveis para detecção precoce da injúria no tecido renal. O motivo dessa elevação precoce é justificado pelo autor pelo fato de os níveis dos marcadores de função renal, como ureia e creatinina, não se elevarem nas fases iniciais de lesão tecidual em decorrência da capacidade de compensação do tecido renal. Dessa forma, os marcadores de função renal só se alteram quando o rim atinge o limite de sua capacidade de compensação. A Clusterina e a KIM-1, por serem marcadores diretos de lesão tecidual, já mostram níveis elevados antes que apareçam alterações nos testes de função renal. A possibilidade de uso disseminado desses marcadores em estudos futuros pode aumentar a acurácia das avaliações do efeito nefrotóxico de substâncias e a eficácia de substâncias protetoras.

O efeito dos fitoterápicos sobre os marcadores de estresse oxidativo e os marcadores de atividade antioxidante apresentados no Quadro 2 aponta a relevância do processo estresse oxidativo no mecanismo de toxicidade renal dos aminoglicosídeos. A ação sobre a toxicidade desses medicamentos tem como principal vantagem reduzir a limitação de seu uso.

Apesar da notável eficácia dos fitoterápicos como protetores renais nos estudos in

vivo, são necessários ensaios clínicos para avaliar com mais precisão esse efeito nefroprotetor e também possíveis efeitos colaterais e interações medicamentosas. Kuba e Vattimo (2015) salientam que, apesar da boa disponibilidade e do baixo custo de alguns fitoterápicos, ainda não se sabe muito sobre possíveis efeitos prejudiciais de seu uso.

A pesquisa científica na área de fitoterapia é apontada por Firmo *et al.* (2011) como de grande importância para países em desenvolvimento, tanto pelo aspecto econômico e de biodiversidade, quanto pela necessidade de embasar cientificamente um uso que já é feito pela população de forma empírica. Dessa forma, poderão ser conciliadas a fitoterapia popular, que é amplamente aceita pela população e a fitoterapia científica ocidental, que tem embasamento em evidência científica.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à sua biodiversidade e ao incentivo expresso nas políticas de saúde pública e atenção primária, o Brasil tem grande potencial para o desenvolvimento de pesquisa científica na área da fitoterapia.

O uso de fitoterápicos mostrou-se eficaz contra o dano renal causado pelo agente nefrotóxico. Seu uso associado a terapias medicamentosas tradicionais pode trazer benefícios aos pacientes, uma vez que, atenuando-se os efeitos colaterais dos fármacos, estes podem ser usados em esquemas posológicos mais agressivos.

A despeito dos resultados promissores nos estudos in vivo, os ensaios clínicos são necessários para avaliar a segurança do uso dos fitoterápicos. Uma base sólida de evidência científica, com informações precisas sobre indicações, doses recomendadas, interações medicamentosas, efeitos colaterais e contraindicações, é indispensável para que o uso de fitoterápicos continue sendo difundido na prática médica.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, Q. Z. *et al.* Nephroprotective effect of Kabab chini (Piper cubeba) in gentamycin-induced nephrotoxicity. **Saudi Journal Of Kidney Diseases And Transplantation**, Aligarh, India, v. 23, n. 4, p.773-781, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.98159>. Disponível em: <https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2012;volume=23;issue=4;spage=773;epage=781;aulast=Ahmad>. Acesso em: 29 nov. 2019.
- BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgFs95f4chVjx/?lang=pt> Acesso em: 03 dez. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. 2006. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf. Acesso em: 14 jan. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Práticas integrativas e complementares: Plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde**. 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf. Acesso em: 28 dez. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS – PNPIC-SUS**. 2006. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnpic.pdf>. Acesso em: 28 dez. 2019.
- BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: A visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p.2675-2685, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012001000017>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/z6RsN7j4bRKfM8Lq8tQNX4N/abstract/?lang=pt>. Acesso em 04 nov. 2019.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- EHSANI, V. *et al.* Protective effect of hydroalcoholic extract of Pistacia vera against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. **Renal Failure**, v. 39, n. 1, p.519-525, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022x.2017.1326384>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2017.1326384>. Acesso em: 29 nov. 2019.
- EL-ASHMAWY, I. M.; EL-NAHAS, A. F.; SALAMA, O. M. Grape Seed Extract Prevents Gentamicin-Induced Nephrotoxicity and Genotoxicity in Bone Marrow Cells of Mice. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 99, n. 3, p.230-236, 2006. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_497.x. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_497.x. Acesso em: 29 nov. 2019.

EL GAMAL, A. A. *et al.* Beetroot (*Beta vulgaris*L.) Extract Ameliorates Gentamicin-Induced Nephrotoxicity Associated Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Rodent Model. **Mediators Of Inflammation**, v. 2014, p.1-12, 2014. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/983952>. Disponível em:

<https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/983952/>. Acesso em: 02 dez. 2019.

EZEJIOFOR, A. N.; ORISH, C. N.; ORISAKWE, O. E. Costus Afer Ker Gawl Leaves Against Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats. **Iranian Journal Of Kidney Diseases**, p. 310-313, 2014.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev Ass Med Brasil**, v. 43, n. 1, p.61-68, 1997. DOI:

<https://doi.org/10.1590/S0104-42301997000100014>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/ramb/a/FBtqwzvvhJhcCgRbYZtp4yTQ/>. Acesso em: 29 nov. 2019.

FIRMO, W. C. A. *et al.* Contexto Histórico, Uso Popular e Concepção Científica Sobre Plantas Medicinais. **Caderno de Pesquisa**, São Luís, v. 18, p. 90-95, 2011.

GHEITH, I.; EL-MAHMOUDY, A. Novel and classical renal biomarkers as evidence for the nephroprotective effect of Carica papaya leaf extract. **Bioscience Reports**, v. 38, n. 5, p.1-10, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1042/bsr20181187>. Disponível em:

<https://portlandpress.com/bioscirep/article/38/5/BSR20181187/87719>. Acesso em 03 dez. 2019.

GOMAA, Asmaa M. S.; ABDELHAFEZ, Alaa T.; AAMER, Hazem A.. Garlic (*Allium sativum*) exhibits a cardioprotective effect in experimental chronic renal failure rat model by reducing oxidative stress and controlling cardiac Na⁺/K⁺-ATPase activity and Ca²⁺ levels. **Cell Stress And Chaperones**, v. 23, n. 5, p.913-920, 2018. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12192-018-0898-x>. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12192-018-0898-x>. Acesso em: 29 nov. 2019.

HUSSAIN, T. *et al.* Nephroprotective activity of Solanum xanthocarpum fruit extract against gentamicin-induced nephrotoxicity and renal dysfunction in experimental rodents. **Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine**, v. 5, n. 9, p. 686-691, 2012. DOI:

[http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645\(12\)60107-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645(12)60107-2). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764512601072>. Acesso em: 03 dez. 2019.

JAIN, A.; NAHATA, A.; SINGHAI, A. K. Effect of Tephrosia purpurea (L.) Pers. Leaves on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. **Scientia Pharmaceutica**, v. 81, n. 4, p. 1071-1087, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.1302-09>. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2218-0532/81/4/1071>. Acesso em 02 dez. 2019.

KAKALIJ, R. M. *et al.* Ameliorative effect of Elaeocarpus ganitrus on gentamicin- induced nephrotoxicity in rats. **Indian Journal Of Pharmacology**, v. 46, n. 3, p. 298- 302, 2014.

DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.132163>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071707/>. Acesso em: 02 dez. 2019.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH. 2014.

KHAN, M. R.; BADAR, I.; SIDDIQUAH, A. Prevention of hepatorenal toxicity with *Sonchus asper* in gentamicin treated rats. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, v. 11, n. 1, p. 113-122, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-11-113>. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-11-113>. Acesso em: 29 nov. 2019.

KUBA, G.; VATTIMO, M. F. F. O uso de fitoterápicos orientais nas lesões renais: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, n. 43, p. 1192-1198, 2015. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/14_149. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/9pxLbjFPT8F4Rz57zfY7yXg/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 03 dez. 2019.

MOGHADDAM, A. H. *et al.* Antioxidant, antihemolytic and nephroprotective activity of aqueous extract of *Diospyros Lotus* Seeds. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 69, n. 4, p. 687-692, 2012.

NAFIU, A. O. *et al.* Effect of fatty acids from ethanol extract of *Moringa oleifera* seeds on kidney function impairment and oxidative stress induced by gentamicin in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 117, p. 109154-109164, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109154>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332219319286>. Acesso em: 02 dez. 2019.

NASRI, H.; NEMATBAKHS, M.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. Ethanol Extract of Garlic for Attenuation of Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Wistar Rats. **Iranian Journal Of Kidney Diseases**, p. 376-382, 2013.

NERDY, N.; RITARWAN, K. Hepatoprotective Activity and Nephroprotective Activity of Peel Extract from Three Varieties of the Passion Fruit (*Passiflora* Sp.) in the Albino Rat. **Open Access Macedonian Journal Of Medical Sciences**, v. 7, n. 4, p. 536-542, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2019.153>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420947/>. Acesso em: 03 dez. 2019.

NIAZI, S. G. *et al.* Appraisal of anti-arthritic and nephroprotective potential of *Cuscuta reflexa*. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 792-798, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2017.1280513>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2017.1280513>. Acesso em 02 dez. 2019.

OKOKON, J. E.; NWAFOR, P. A.; NOAH, K. Nephroprotective effect of *Croton zambesicus* root extract against gentamicin-induced kidney injury. **Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine**, v. 4, n. 12, p. 969-972, 2011. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645\(11\)60228-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645(11)60228-9). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764511602289>. Acesso em 02 dez. 2019.

OLIVEIRA, J. F. P.; CIPULLO, J. P.; BURDMANN, E. A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Jornal Brasileiro de Cirurgia Cardiovascular**, p. 444-452, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-76382006000400015>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/ZHVVKtbvjMxRKHjvCmnfzNG/abstract/>

format=html&lang=pt. Acesso em: 29 nov. 2019.

OMS. **Primary Health Care**: Report of the International Conference on Primary Health Care, 1978. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39228?show=full>.

RAJU, S. *et al.* Floral extract of *Tecoma stans*: A potent inhibitor of gentamicin-induced nephrotoxicity in vivo. **Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine**, v. 4, n. 9, p. 680- 685, 2011. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645\(11\)60173-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1995-7645(11)60173-9). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764511601739>. Acesso em: 03 dez. 2019.

SALEEM, M. *et al.* HPLC Analysis and In Vivo Renoprotective Evaluation of Hydroalcoholic Extract of Cucumis melo Seeds in Gentamicin-Induced Renal Damage. **Medicina**, v. 55, n. 4, p.107-117, 15 abr. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55040107>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/4/107>. Acesso em: 02 dez. 2019.

SHIN, H. *et al.* Renoprotective effect of red ginseng in gentamicin-induced acute kidney injury. **Laboratory Investigation**, v. 94, n. 10, p. 1147-1160, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2014.101>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/labinvest2014101>. Acesso em: 03 dez. 2019.

SODIMBAKU, V. *et al.* Carrot (*Daucus carota* L.): Nephroprotective against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. **Indian Journal Of Pharmacology**, v. 48, n. 2, p. 122-129, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.178822>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825426/>. Acesso em: 03 dez. 2019.

SONKAR, N. *et al.* An experimental evaluation of nephroprotective potential of Butea monosperma extract in albino rats. **Indian Journal Of Pharmacology**, v. 46, n. 1, p. 109-114, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.125190>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3912793/>. Acesso em: 02 dez. 2019.

TAVAFI, M.; AHMADVAND, H.; TOOLABI, P. Inhibitory Effect of Olive Leaf Extract on Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats. **Iranian Journal Of Kidney Diseases**, v. 6, n. 1, p. 25-32, 2012.

ULLAH, N. *et al.* Citrullus colocynthis failed to combat against renal derangements, in spite of its strong antioxidant properties. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 70, n. 3, p. 533-538, 2013.

ULLAH, N. *et al.* Mentha piperita in nephrotoxicity - a possible intervention to ameliorate renal derangements associated with gentamicin. **Indian Journal Of Pharmacology**, v. 46, n. 2, p. 166-170, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.129309>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987184/>. Acesso em: 03 dez. 2019.

VALIPOUR, P. *et al.* Protective Effects of Hydroalcoholic Extract of Ferulago Angulata Against Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rats. **Iranian Journal Of Kidney Diseases**, v. 10, n. 4, p. 189-196, 2016.

VYSAKH, A. *et al.* Protective effect of Rotula aquatica Lour against gentamicin induced

oxidative stress and nephrotoxicity in Wistar rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 106, p.1188-1194, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.066>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332218333146?via%3Dihub>. Acesso em: 29 nov. 2019.