



Efeito da *Justicia acuminatissima*, Sara Tudo do Amazonas, na injúria renal aguda isquêmica: estudo experimental*

Effects of *Justicia acuminatissima*, or Amazonian *Sara Tudo*, on ischemic acute kidney injury: an experimental study

Efecto de la planta *Justicia acuminatissima*, “Sana Todo del Amazonas”, en la injuria renal aguda isquêmica: estudio experimental

Como citar este artigo:

Cordeiro PM, Fernandes SM, Fonseca CD, Watanabe M, Lopes SM, Vattimo MFF. Effects of *Justicia acuminatissima*, or Amazonian *Sara Tudo*, on ischemic acute kidney injury: an experimental study. Rev Esc Enferm USP. 2019;53:e03487. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018019203487>

-  Priscilla Mendes Cordeiro¹
-  Sheila Marques Fernandes²
-  Cassiane Dezoti da Fonseca²
-  Mirian Watanabe²
-  Sérgio Martins Lopes²
-  Maria de Fatima Fernandes Vattimo²

* Extraído da tese: “Efeito da *Justicia acuminatissima* na injúria renal aguda isquêmica: estudo experimental”, Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, 2016.

¹ Universidade Federal do Amazonas, Colegiado de Enfermagem, Manaus, AM, Brasil.

² Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Laboratório Experimental de Modelos Animais, São Paulo, SP, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of *Justicia acuminatissima*, or Amazonian *Sara Tudo*, on renal hemodynamics, oxidative profile, and renal histology in rats with ischemic acute kidney injury. **Method:** Preclinical assay with adult male Wistar rats, weighing from 250 g to 350 g, distributed into Sham, ischemia, and ischemia + *Sara Tudo* groups. Hemodynamic parameters, renal function, oxidative stress, and renal histology were evaluated. **Results:** Pretreatment with *Sara Tudo* reduced the functional injury, which was shown by the increase in creatinine clearance and thiols; reduction of oxidative markers, renal vascular resistance, and tubulointerstitial injury in the renal tissue; and the significant improvement in renal blood flow. **Conclusion:** The renoprotection provided by *Justicia acuminatissima*, or *Sara Tudo*, in cases of ischemic acute kidney injury was characterized by a marked improvement in renal function, reducing the oxidative injury, and impacting on renal histology positively.

DESCRIPTORS

Acute Kidney Injury; Reperfusion; Phytotherapeutic Drugs; Complementary Therapies; Animal Experimentation.

Autor correspondente:

Sheila Marques Fernandes
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419
CEP 05403-000 – São Paulo, SP, Brasil
sheilamfernandes@usp.br

Recebido: 28/05/2018
Aprovado: 31/10/2018

INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) caracteriza-se clinicamente como uma síndrome de perda abrupta da função renal, definida pela *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) como o decréscimo do volume urinário menor que 0,5 ml/kg/h por mais de 6 horas e/ou aumento da creatinina sérica acima de 0,3 mg/dl em 48 horas ou superior a 1,5 a 1,9 vezes em relação à creatinina basal, a qual se conheça ou se presuma ter ocorrido pelo menos nos 7 dias que precederam a manifestação⁽¹⁾.

A IRA apresenta incidência e prevalência que varia de acordo com o critério adotado, sendo descrita uma incidência de 29,4% na América do Sul, e a maior prevalência dessa síndrome no ambiente hospitalar acontece em unidade de terapia intensiva (UTI), acometendo até 25% dos pacientes, que atinge uma taxa de mortalidade de 50%. O diagnóstico tardio e a persistência do fator desencadeante da IRA resultam em prolongamento da permanência no hospital, necessidade de terapia dialítica e pior prognóstico, que contribuem para a evolução da cronicidade da doença, disfunções cardiológicas e até óbito. Portanto, nesse cenário se confirma a importância do diagnóstico precoce, paralelamente à identificação da causa primária da IRA, pois possibilitam melhores condições de reparo e regeneração das células renais⁽²⁻³⁾.

A IRA é induzida por mecanismo de isquemia/reperfusion (I/R) renal ou pela administração de agentes nefrotóxicos que resulta em necrose tubular aguda (NTA). A IRA isquêmica envolve mecanismos fisiopatológicos, como resposta inflamatória, alterações hemodinâmicas na microvasculatura renal por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e lesão endotelial, seguida de disfunção tubular e lesão nas células epiteliais, que culminam em lesão renal e, finalmente, morte celular⁽⁴⁻⁵⁾.

Apesar de décadas de pesquisas, existem poucas terapias que conseguem interferir no processo patogênico da IRA isquêmica, por esse motivo ainda se buscam intervenções viáveis, de baixo custo e boa acessibilidade que minimizem os efeitos pró-inflamatórios e oxidativos dessa síndrome⁽⁶⁾.

Alguns estudos experimentais com fitomedicamentos mostraram efeitos renoprotetores promissores. Dentre eles, destaca-se o efeito antioxidante da *Uncaria tomentosa* e da iso-flavona, as quais confirmaram o efeito de proteção renal, com aumento da taxa de filtração glomerular e redução de metabólitos oxidativos no modelo de IRA isquêmica em ratos⁽⁷⁻⁸⁾.

No estado do Amazonas, as dificuldades de acesso ao serviço de saúde e às terapias medicamentosas, a confiança nas medicações “caseiras”, com custos reduzidos e acesso fácil, colaboram para que a população local utilize plantas medicinais, mesmo que empiricamente⁽⁹⁻¹⁰⁾. Neste contexto, destaca-se a *Justicia acuminatissima* (JA, Miq.) Bremek, Acanthaceae, subarbusto encontrado na região norte do Brasil, popularmente conhecida como “Sara Tudo” ou “Sara Tudo de Quintal”, usada na preparação de chás consumidos para a cicatrização, ação anti-inflamatória e outras indicações, como no tratamento de infecções do trato urinário⁽¹¹⁻¹²⁾.

O cenário alarmante de ocorrência da IRA hospitalar e comunitária pressupõe que a medida mais efetiva para seu

controle é a prevenção. A fitoterapia vem crescendo no âmbito mundial como estratégia preventiva e curativa, estimulando o uso da etnobotânica para avaliação dos extratos de plantas para diversos mecanismos de ação, entre eles a ação antibacteriana, anti-inflamatória, anti-hemorrágica e anestésica.

O uso corriqueiro pela população amazonense, com pouco ou nenhum resultado consistente sobre os reais benefícios do “Sara Tudo” e a ausência de evidências que confirmem o seu efeito em doenças agudas motivaram o desenvolvimento dessa investigação, com o objetivo principal de avaliar o efeito da *Justicia acuminatissima*, Sara Tudo do Amazonas, na função renal, hemodinâmica renal, perfil oxidativo e a histologia renal em ratos na IRA isquêmica.

MÉTODO

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo quantitativo experimental com modelo animal, utilizando ratos da raça Wistar, machos, adultos, pesando entre 250-350 gramas, fornecidos pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP), mantidos com livre acesso à água e ração, em condições térmicas adequadas e em ciclos alternados de dia e noite.

CENÁRIO

O estudo foi desenvolvido no Laboratório Experimental de Modelos Animais (LEMA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP).

O fitoterápico de intervenção neste estudo é descrito como *Justicia acuminatissima* (Sara Tudo do Amazonas), em forma de pó, com dosagem que foi ajustada por meio de estudo-piloto.

COLETA DE DADOS

Animais: Foram utilizados 21 ratos da raça Wistar, machos, adultos, pesando entre 250 e 350 gramas. Os animais foram distribuídos nos seguintes grupos: Sham (n=7): ratos submetidos à laparotomia com simulação da isquemia renal; Isquemia – Isq (n=6): ratos submetidos à laparotomia para clampeamento bilateral dos pedículos renais por 30 minutos, seguida da reperfusion renal; Isquemia + Sara Tudo – Isq+ST (n=8): ratos que receberam 1.000 mg/Kg de peso corporal dos animais de *Justicia acuminatissima*, por gavagem, 60 minutos antes do procedimento de isquemia e reperfusion renal.

Os ratos foram anestesiados com Thiopentax® (tiopental sódico 40-50 mg/kg) por via intraperitoneal (i.p.) e submetidos à laparotomia, segundo a distribuição dos grupos.

Obtenção do material biológico: Depois de 24 horas de repouso para recuperação pós-operatória, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas para coleta de urina de 24 horas, para estudos da função renal e estresse oxidativo. Posteriormente, os animais foram novamente anestesiados com Thiopentax® (tiopental sódico 40-50 mg/kg, i.p.) e submetidos à laparotomia para a mensuração do fluxo sanguíneo renal (FSR) na artéria renal esquerda, que foi isolada e

envolvida por sonda ultrassônica (T402; Transonic Systems, Bethesda, Maryland, EUA), avaliação da pressão arterial média (PAM) invasiva após dissecação e cateterização da artéria carótida para inserção de cateter (tubo de polietileno – PE 60), coleta de sangue terminal por punção da aorta abdominal e secção dos rins para estudo histopatológico.

Função renal: A função renal foi avaliada pelo *clearance* de creatinina (Clcr). A creatinina sérica e urinária foram mensuradas pelo método de Jaffé. O Clcr foi calculado por meio da seguinte fórmula: $Clcr = Clcr \times \text{fluxo urinário de 24 horas} / \text{creatinina sérica}$ ⁽¹³⁾.

Hemodinâmica renal: A hemodinâmica renal foi mensurada pelo FSR e resistência vascular renal (RVR), considerando a PAM. Para cálculo da RVR, utilizou-se da seguinte fórmula: $RVR = PAM / FSR$ ⁽¹⁴⁾.

Metabólitos oxidativos: A avaliação dos metabólitos oxidativos foi realizada por meio das seguintes mensurações: peróxidos urinários (PU), pelo método FOX-2⁽¹⁵⁾; produtos finais de peroxidação lipídica, detectados pelo método de TBARS (substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico urinário)⁽¹⁶⁾; dosagem de óxido nítrico (NO), pelo método de Griess⁽¹⁷⁾ e tióis solúveis não proteicos no tecido renal com correção das proteínas totais quantificadas pelo método de Bradford⁽¹⁸⁾.

Histologia renal: Para avaliação do comprometimento tubulointersticial, foi utilizado o escore de Shi graduado na escala de 0 a 4⁽¹⁹⁾. O índice de lesão tubular foi avaliado segundo verificação de área com presença de necrose, infiltrado inflamatório celular, dilatação ou atrofia tubular. As imagens obtidas pela microscopia óptica foram captadas por meio de videocâmera de luz conectada a um analisador de imagens e analisadas por campos de 0,245 mm² de lâminas contendo amostra do tecido renal de cada animal.

ANÁLISE E TRATAMENTO DOS DADOS

Os resultados foram apresentados como média ± desvio-padrão. O tratamento dos dados foi feito por meio da análise de variância ANOVA, seguida do pós-teste de Newman-Keuls Multiple para comparações entre os grupos, usando GraphPad Prism 6.01[®] software. O $p < 0,05$ foi considerado como significativo.

ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob o protocolo n.º 126/15 /CEUA – FMUSP. Os procedimentos realizados no presente estudo estão de acordo com os princípios éticos de experimentação animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

RESULTADOS

FUNÇÃO E HEMODINÂMICA RENAL

De acordo com a Tabela 1, o grupo Isq apresentou redução significativa do Clcr comparado com o grupo Sham, e o pré-condicionamento com *Justicia acuminatissima* atenuou a

redução da função renal nos animais submetidos à isquemia, comparado ao grupo Isq. O grupo Isq demonstrou redução do FSR e aumento na RVR quando comparado ao grupo Sham. O grupo Isq+ST, apresentou aumento do FSR e redução da RVR quando comparado ao grupo Isq.

Tabela 1 – Função renal global e hemodinâmica dos diversos grupos – São Paulo, SP, Brasil 2017.

Grupos	n	Peso (g)	Clcr/100 g (ml/min)	FSR (ml/min)	RVR (mmHg/ml min)
Sham	6	296±18	0,97±0,06	11,0 ± 2,0	10,9 ± 1,8
Isq	5	292±11	0,12±0,01 ^a	4,0 ± 0,6 ^c	26,3 ± 4,1 ^c
Isq+ST	8	291±31	0,42 ± 0,17 ^{ab}	7,7 ± 1,3 ^d	12,1 ± 3,1 ^d

ISQ: Isquemia; Isq+ST: Isquemia + Sara Tudo; Clcr: *clearance* de creatinina; FSR: fluxo sanguíneo renal; RVR: resistência vascular renal.

Os valores representam média ± desvio padrão.

^ap < 0,001 versus Sham

^bp < 0,001 versus Isq

^cp < 0,05 versus Sham

^dp < 0,05 versus Isq

ESTRESSE OXIDATIVO

Os resultados das variáveis que determinam o perfil oxidativo (Tabela 2) demonstram que os valores de referência de normalidade encontram-se no grupo Sham. O pré-tratamento com *Justicia acuminatissima* reduziu os marcadores oxidativos (PU, TBARS e NO) nos animais submetidos à isquemia renal e aumento dos níveis de tióis no tecido renal quando comparados ao grupo Isq.

Tabela 2 – Perfil oxidativo dos diversos grupos – São Paulo, SP, Brasil, 2017.

Grupos	n	PU (nmol/g de crU)	TBARS (nmol/g de crU)	NO (µmol/g de crU)	Tióis no tecido renal (nmol/mg de proteína)
Sham	7	5,6 ± 0,4	56,7 ± 7,2	30,2 ± 2,2	46,1 ± 6,0
Isq	6	13,6 ± 0,6 ^a	113,7 ± 15,6 ^a	76,6 ± 6,6 ^c	19,9 ± 0,9 ^a
Isq+ST	8	4,3 ± 2,7 ^d	62,0 ± 20,0 ^b	13,2 ± 15,0 ^{cd}	31,0 ± 5,9 ^{ab}

ISQ: Isquemia; ISQ + ST – Isquemia + Sara Tudo; PU: peróxidos urinários; TBARS: substâncias reativas com o ácido tiobarbitúrico; NO: óxido nítrico; crU: creatinina urinária

Os valores representam média ± desvio-padrão.

^ap < 0,05 versus Sham

^bp < 0,05 versus Isq

^cp < 0,001 versus Sham

^dp < 0,001 versus Isquemia

HISTOLOGIA RENAL

A análise de lesão tubulointersticial realizada por meio da Escala de Shi, com os graus de lesão de 0 a 4, mostrou que o tecido renal do grupo Isq apresentou lesão, comparado com grupo Sham ($p < 0,001$). O tratamento com o Sara Tudo induziu redução estatisticamente significativa comparado ao grupo Isq.

Os resultados relacionados à lesão demonstraram que o grupo Sham (A – Figura 1) possui os padrões de normalidades, ou seja, ausência de lesões no tecido renal. O grupo Isq (B – Figura 1) demonstrou edema, infiltrado inflamatório difuso do interstício,

achatamento das células tubulares com dilatação da luz tubular, áreas focais de desnudamento da membrana basal e necrose tubular, e o pré-condicionamento com Sara Tudo reduziu esses efeitos deletérios da isquemia (C – Figura 1).

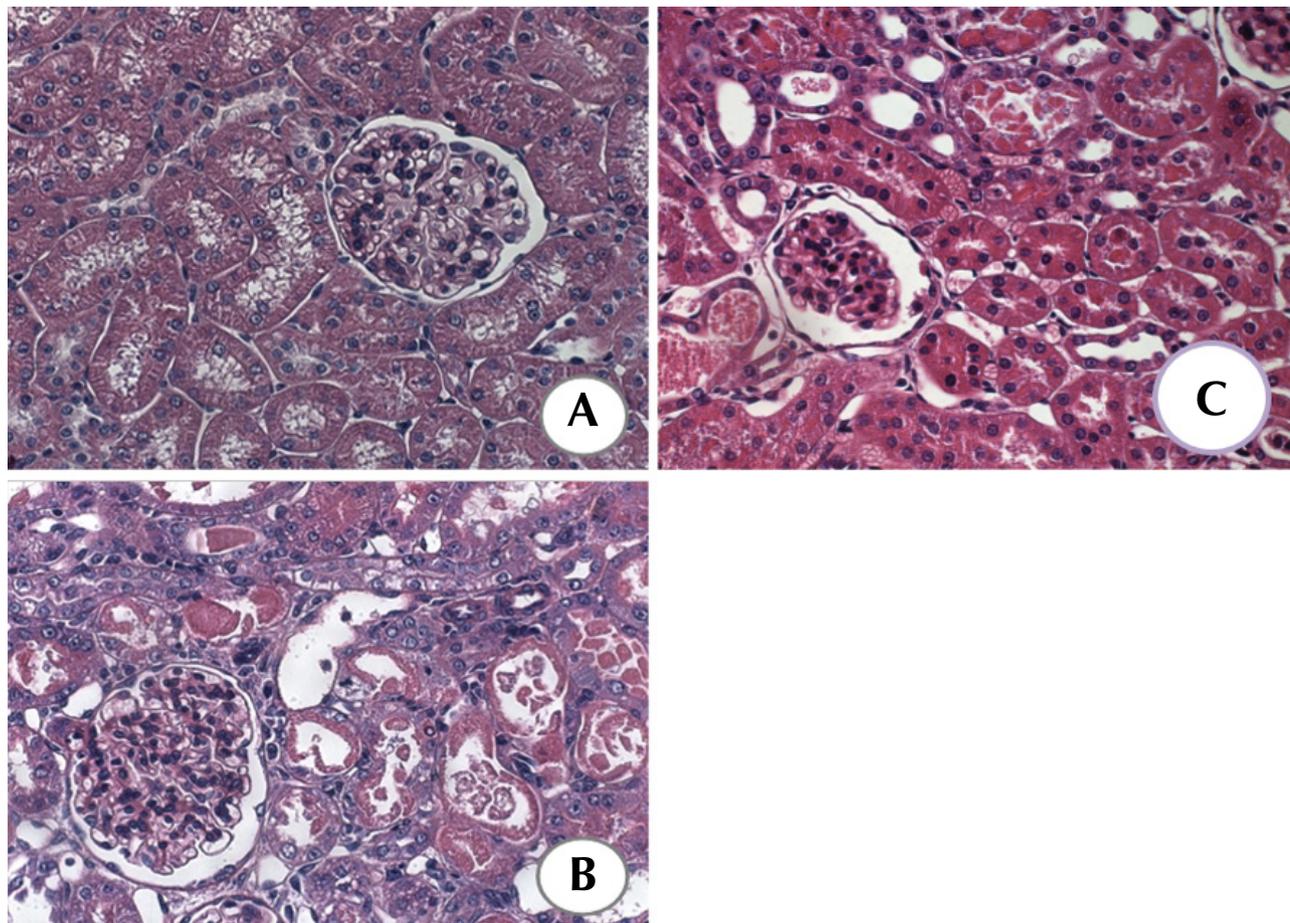


Figura 1 – Histologia do tecido renal. (A) grupo Sham, (B) grupo Isq e (C) grupo ISC+ST –São Paulo, SP, Brasil, 2017.

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou o efeito da *Justicia acuminatissima*, Sara Tudo do Amazonas em ratos submetidos ao modelo IRA induzida pela I/R. Os resultados confirmaram o efeito renoprotetor desse fitomedicamento no modelo experimental instituído.

A IRA induzida pela I/R envolve vários mecanismos fisiopatológicos complexos, lesão e disfunção de células endoteliais e tubulares, resposta inflamatória e ERO⁽²⁰⁾. O modelo experimental de IRA isquêmica reproduz com minúcia o que ocorre na condição pós-transplante renal na clínica, cuja prevalência é de 20% a 35% e está associada a um declínio na taxa de filtração glomerular⁽²⁰⁻²¹⁾.

O grupo Isq confirmou que a hipoperfusão transitória de 30 minutos, por meio do clampeamento dos pedículos renais, desencadeia uma resposta a isquemia renal demonstrada pela elevação da RVR e consequente redução do FSR. A injúria isquêmica lesiona a barreira do endotélio, prejudica a sua integridade devido à interferência na adesão celular e ao

aumento na pressão intratubular. Ocorre também o desequilíbrio entre os agentes vasodilatadores e vasoconstrictores, o que ocasiona o aumento na vasoconstricção, elevando a RVR total e consequente redução do FSR, além da diminuição do coeficiente de ultrafiltração⁽²²⁻²³⁾.

A avaliação da função renal nos ratos submetidos à isquemia renal de 30 minutos demonstrou a redução do *Clcr*, com intensificação do mecanismo redox, além de determinar o comprometimento do parênquima renal. Autores demonstraram severa redução do *Clcr* em animais submetidos à isquemia de 30 minutos⁽⁸⁾. Os resultados do perfil oxidativo do presente estudo demonstraram aumento dos PU, TBARS e NO urinários, bem como redução nos tíóis no tecido renal no grupo Isq. Já está bem estabelecido que na isquemia ocorrem eventos fisiopatológicos decorrentes de uma série de processos metabólicos e enzimáticos, entre eles o estresse oxidativo. Experimento animal utilizando modelo isquemia I/R 30 e 45 minutos apresentou dados semelhantes de lesão oxidativa, caracterizada pelo aumento dos níveis de PU, NO,

TBARS e a diminuição nos níveis de tióis no tecido renal, destacando que a isquemia de 45 minutos foi mais agressiva e determinou resposta oxidativa mais severa⁽²⁴⁾.

O pré-condicionamento com *Justicia acuminatissima* demonstrou melhora nos parâmetros hemodinâmicos e corrobora a melhora no ritmo de filtração glomerular, o aumento do FSR e a diminuição na RVR, que estão interligados, confirmada pelo aumento do *Clcr*. A função renal melhorada provavelmente associa-se às propriedades anti-inflamatórias da *Justicia acuminatissima*, comprovadas em outros estudos. Os compostos químicos estigmasterol glicosilado e beta-sitosterol glicosilado, encontrados na *Justicia acuminatissima*, atuam como anti-inflamatórios, evidenciado pela redução do edema na pata do animal induzido por meio de uma contusão^(12,21).

Outro estudo que utilizou *Dioclea violacea* em ratos com IRA induzida pelo modelo de I/R, fitoterápico semelhante a composição da *Justicia acuminatissima*, demonstrou melhora nos parâmetros hemodinâmicos, com diminuição da RVR, assemelhando ao efeito hemodinâmico da *Justicia acuminatissima* na hemodinâmica do presente estudo⁽²³⁾.

Adicionalmente, a *Justicia acuminatissima* desencadeou melhora nos parâmetros de oxidação, evidenciada pela diminuição dos PU, NO e TBARS urinários, somada ao aumento dos níveis de tióis no tecido renal. O efeito protetor e antioxidante do fitoterápico estudado também se assemelha a outras plantas, como o uso da isoflavona e *Uncaria tomentosa* em ratos com IRA por I/R⁽⁷⁻⁸⁾. Estudos comprovam que a *Justicia acuminatissima* possui um composto químico denominado tanino condensado, capaz de reduzir a quantidade de NO em ratos, o que confirma o seu potencial antioxidante⁽²⁰⁾.

A histologia renal mostrou que o grupo Isq apresentou lesão intersticial significativa, contudo o Sara Tudo amenizou os efeitos deletérios no tecido. Os rins de ratos com IRA

confirmaram as alterações tubulointersticiais, com presença de edema, infiltrado inflamatório difuso do interstício, achatamento das células tubulares com dilatação da luz tubular, áreas focais de desnudamento da membrana basal e necrose pelo mecanismo de I/R. Essas evidências se assemelham àquelas descritas em humanos, que incluem apagamento e perda de borda em escova tubuloproximal, perda irregular de células tubulares, áreas focais de dilatação tubular proximal e distal tubular e áreas de regeneração celular em condições presumidas como isquêmicas⁽²⁴⁾. O condicionamento prévio com *Justicia acuminatissima* induziu diminuição nas alterações do tecido renal submetido à I/R, confirmada pela redução dos infiltrados inflamatórios difusos, edema e achatamento celular no tecido renal.

Tais achados sugerem que esse fitomedicamento, o Sara Tudo do Amazonas, pode ser um adjuvante na prevenção ou no tratamento em situações de lesão renal por eventos isquêmicos, como, por exemplo, os transplantes. Adicionalmente, esses dados visam contribuir com o raciocínio do enfermeiro e fornecer sustentação científica para o uso corriqueiro desse fitomedicamento na população em geral e do Amazonas, reforçando um movimento de incorporação clínica de possibilidades terapêuticas provenientes da flora nacional.

CONCLUSÃO

O tratamento prévio com *Justicia acuminatissima*, o Sara Tudo do Amazonas, em ratos submetidos ao modelo de isquemia renal resultou em atenuação da lesão, com elevação do *Clcr*, aumento do FSR, redução da RVR e confirmou sua atividade antioxidante ao reduzir os metabólitos oxidativos, com diminuição do TBARS, PU e NO, somados ao aumento de tióis, que reduziu a lesão tubulointersticial. Os achados reforçam os benefícios terapêuticos desse fitomedicamento de uso corriqueiro pela população do Amazonas.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da *Justicia acuminatissima*, Sara Tudo do Amazonas, na função renal, na hemodinâmica renal, no perfil oxidativo e na histologia renal em ratos com injúria renal aguda isquêmica. **Método:** Ensaio pré-clínico com ratos Wistar, adultos, machos (250-350 g), distribuídos nos grupos Sham, Isquemia e Isquemia + Sara Tudo. Foram avaliados os parâmetros hemodinâmicos, a função renal, o estresse oxidativo e a histologia renal. **Resultados:** O pré-tratamento com o Sara Tudo atenuou a lesão funcional, o que foi evidenciado pelo aumento no *clearance* de creatinina, redução dos marcadores oxidativos e elevação de tióis, pela melhora significativa do fluxo sanguíneo renal, diminuição da resistência vascular renal e redução da lesão tubulointersticial no tecido renal. **Conclusão:** A renoproteção da *Justicia acuminatissima*, Sara Tudo, na injúria renal aguda isquêmica, caracterizou-se por melhora significativa da função renal, reduzindo a lesão oxidativa, com impacto positivo na histologia renal.

DESCRITORES

Lesão Renal Aguda; Reperfusão; Medicamentos Fitoterápicos; Terapias Complementares; Experimentação Animal.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de la planta *Justicia acuminatissima*, "Sana Todo del Amazonas", en la función renal, la hemodinámica renal, el perfil oxidativo y la histología renal en ratones con injuria renal aguda isquémica. **Método:** Ensayo pre clínico con ratones Wistar, adultos, machos (250-350 g), distribuidos en los grupos Sham, Isquemia e Isquemia + Sana Todo. Fueron evaluados los parámetros hemodinámicos, la función renal, el estrés oxidativo y la histología renal. **Resultados:** El pre tratamiento con el Sana Todo atenuó la lesión funcional, lo que fue evidenciado por el aumento en el aclaramiento de creatinina, reducción de los marcadores oxidativos y elevación de tióles, por la mejora significativa del flujo sanguíneo renal, disminución de la resistencia vascular renal y reducción de la lesión tubulointersticial en el tejido renal. **Conclusión:** La renoprotección de la *Justicia acuminatissima*, "Sana Todo del Amazonas", en la injuria renal aguda isquémica se caracterizó por mejora significativa de la función renal, reduciendo la lesión oxidativa, con impacto positivo en la histología renal.

DESCRIPTORES

Lesión Renal Aguda; Reperfusión; Medicamentos Fitoterápicos; Terapias Complementarias; Experimentación Animal.

REFERÊNCIAS

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. DOI: <https://www.karger.com/Article/FullText/339789> 120(4):c179-84.
2. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):961-73. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034
3. Santos ES, Marinho CMS. Principais causas de insuficiência renal aguda em unidades de terapia intensiva: intervenção de enfermagem. *Rev Enf Ref [Internet].* 2013 [citado 2018 maio 28];serIII(9):181-9. Disponível em: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/ref/vserIIIIn9/serIIIIn9a19.pdf>
4. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1303-53. DOI: 10.1002/cphy.c110041
5. Molitoris BA, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int.* 2004;66(2):496-9.
6. Ratliff BB, Rabadi MM, Vasko R, Yasuda K, Goligorsky MS. Messengers without borders: mediators of systemic inflammatory response in AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(4):529-36.
7. Vattimo MFF, Silva NO. Uncaria tomentosa and acute ischemic kidney injury in rats. *Rev Enferm USP [Internet].* 2011 [cited 2018 May 28];45(1):194-8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0080-62342011000100027&script=sci_arttext&tlng=en
8. Watanabe M, Moura NLB, Costa SCX, Martins LFR, Vattimo MFF. Isoflavone and the heme oxygenase system in ischemic acute kidney injury in rats. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(12):2366-71.
9. Evangelista SS, Sampaio FC, Parente RC, Bandeira MFCL. Fitoterápicos na odontologia: estudo etnobotânico na cidade de Manaus. *Rev Bras Plantas Med.* 2013 [citado 2018 maio 28];15(4):513-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbpm/v15n4/a07v15n4.pdf>
10. Verdam MCS, Ohana DT, Araújo MGP, Guilhon SF, Mendonça MS, Pereira MM. Morphology and anatomy of *Justicia acuminatissima* leaves. *Rev Bras Farmacogn [Internet].* 2012 [cited 2018 May 28];22(6):1212-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v22n6/aop12212.pdf>
11. Corrêa GM, Alcântara AFC. Chemical constituents and biological activities of species of *Justicia*: a review. *Rev Bras Farmacogn [Internet].* 2012 [cited 2018 May 28];22(1):220-38. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v22n1/aop19711.pdf>
12. Verdam MCS, Guilhon SF, Barbosa GS, Magalhães AL, Oliveira CIFB, Almeida PDO, et al. Anti-inflammatory action of *Justicia acuminatissima* leaves. *Rev Bras Farmacogn [Internet].* 2015 [cited 2018 May 28];25(3):264-268. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v25n3/0102-695X-rbfar-25-03-0264.pdf>
13. Dezoti FC, Watanabe M, Vattimo MFF. Role of heme oxygenase-1 in polymyxin B-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(10):5082-7. DOI: <http://aac.asm.org/content/56/10/5082.full>
14. Fernandes SM, Martins DM, Fonseca CD, Watanabe M, Vattimo MFF. Impact of Iodinated Contrast on Renal Function and Hemodynamics in Rats with Chronic Hyperglycemia and Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3019410 DOI: 10.1155/2016/3019410
15. Gay C, Collins J, Gebicki JM. Hydroperoxide assay with the ferric-xylene orange complex. *Anal Biochem.* 1999;273(2):149-55.
16. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff SP. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylene orange assay in conjunction with triphenylphosphine. *Anal Biochem.* 1994;220(2):403-9.
17. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982;126(1):131-8.
18. Akerboom TPM, Sies H. Assay glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol.* 1981;77:373-82.
19. Francescato HD, Costa RS, Silva CG, Coimbra TM. Treatment with a p38 MAPK inhibitor attenuates cisplatin nephrotoxicity starting after the beginning of renal damage. *Life Sci.* 2009;84(17-18):590-7. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.02.004
20. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4210-21. DOI: 10.1172/JCI45161
21. Basile DP, Yoder MC. Renal endothelial dysfunction in acute kidney ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2014;14(1):3-14.
22. Teshima CAS, Watanabe M, Fonseca CD, Vattimo MFF. Simvastatin and acute ischemic renal injury in rats. *Acta Paul Enferm [Internet].* 2012 [cited 2018 May 28];25(1):86-9. Available from: http://www.scielo.br/pdf/ape/v25n1/en_v25n1a15.pdf
23. Freitas FP, Porto ML, Tranhago CP, Piontkowski R, Miguel EC, Miguel TB, et al. Dioclea violacea lectin ameliorates oxidative stress and renal dysfunction in an experimental model of acute kidney injury. *Am J Transl Res.* 2015;7(12):2573-88.
24. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1503-20.

Apoio financeiro

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Projetos 2011/24028-6 e 2013/26560-2.



Este é um artigo em acesso aberto, distribuído sob os termos da Licença Creative Commons.