

Efeito renoprotetor do *Echinodorus macrophyllus* na lesão renal induzida

Renoprotective effect of the *Echinodorus macrophyllus* in induced renal injury

Espedito Ladier do Nascimento¹

Mirian Watanabe¹

Cassiane Dezoti da Fonseca¹

Fabio dos Santos Schlottfeldt¹

Maria de Fátima Fernandes Vattimo¹

Descritores

Pesquisa em enfermagem;
Enfermagem prática; Lesão renal
aguda; Antioxidantes; *Alismataceae*

Keywords

Nursing research; Practice nursing;
Acute kidney injury; Antioxidants;
Alismataceae

Submetido

20 de Janeiro de 2014

Aceito

26 de Fevereiro de 2014

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito renoprotetor do *Echinodorus macrophyllus* na lesão renal aguda induzida pela ciclofosfamida em ratos.

Métodos: Pesquisa experimental com ratos *Wistar*, machos e adultos que foram distribuídos nos grupos: Controle - administração de 1,5 ml de cloreto de sódio a 0,9% por via intraperitoneal, *Echinodorus* – administração de 2g/kg de *Echinodorus macrophyllus* por gavagem durante cinco dias, Ciclofosfamida – administração de ciclofosfamida 150mg/kg por via intraperitoneal, Ciclofosfamida + *Echinodorus* – administração de *Echinodorus macrophyllus* e ciclofosfamida. Foram avaliados a função renal (*clearance* de creatinina) e os metabólitos oxidativos (peróxidos e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico urinários, tióis no tecido renal).

Resultados: O pré-condicionamento com *Echinodorus macrophyllus* elevou o *clearance* de creatinina e reduziu os níveis dos metabólitos oxidativos.

Conclusão: A ação antioxidante do *Echinodorus macrophyllus* demonstrou efeito renoprotetor evidenciado pela redução do estresse oxidativo na lesão renal aguda induzida pela ciclofosfamida em ratos.

Abstract

Objective: Evaluating the renoprotective effect of *Echinodorus macrophyllus* in acute kidney injury induced by cyclophosphamide in rats.

Methods: Experimental research with *Wistar* rats, male adults, distributed into groups, namely: Control – administration of 1.5 ml sodium chloride 0.9% intraperitoneally; *Echinodorus* – administration of 2g/kg of *Echinodorus macrophyllus* by gavage for five days; Cyclophosphamide – administration of cyclophosphamide 150mg/kg intraperitoneally; and Cyclophosphamide + *Echinodorus* – administration of *Echinodorus macrophyllus* and cyclophosphamide. Renal function (creatinine clearance) and the oxidative metabolites (peroxides and urinary substances reactive to thiobarbituric acid, thiols in kidney tissue) were evaluated.

Results: Preconditioning with *Echinodorus macrophyllus* elevated the creatinine clearance and reduced the levels of oxidative metabolites.

Conclusion: The antioxidant action of *Echinodorus macrophyllus* has demonstrated renoprotective effects evidenced by the reduction of oxidative stress in acute renal injury induced by cyclophosphamide in rats.

Autor correspondente

Espedito Ladier do Nascimento
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 419,
São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-000
espeditoladier@usp.br

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201400004>

¹Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: não há conflitos de interesse a declarar.

Introdução

A utilização de plantas medicinais é notória nos últimos anos, devido aos seus efeitos potencialmente benéficos à saúde humana, no entanto, ainda existe uma carência de informação sobre seus efeitos mutagênicos na maioria dos princípios ativos.⁽¹⁾

Em particular, nas regiões tropicais existe uma diversidade de espécies de plantas medicinais que são utilizadas pela população para o tratamento de suas doenças. As plantas medicinais são utilizadas para várias finalidades e baseadas em evidências históricas ou pessoais que foram incorporadas por hábitos, tradições ou costumes ao longo do tempo, porém estudos que comprovem segurança e eficácia ainda são raros.⁽²⁾

A carência de pesquisas científicas para plantas nativas brasileiras compromete a divulgação desses produtos e acarreta em dificuldades para o seu aproveitamento como matéria-prima pela indústria de fitomedicamentos. Nesse contexto, podemos citar a espécie nativa brasileira *Echinodorus macrophyllus* da família *Alismataceae*, conhecida vulgarmente por chapéu-de-couro, chá-mineiro, erva-de-pântano, erva-de-bugre, congonha-do-campo ou erva-do-brejo, amplamente utilizada na medicina popular nas regiões sudeste e centro oeste. Suas folhas são utilizadas para o tratamento de várias enfermidades, como reumatismo e sífilis.⁽³⁾ O *Echinodorus macrophyllus* é conhecido por sua ação diurética, e possui propriedades anti-inflamatória e antioxidante.⁽³⁾

Atualmente, as plantas medicinais são reconhecidas como potentes antioxidantes e utilizados principalmente em pesquisas experimentais para prevenção ou tratamento de lesões celulares induzidas pelo desequilíbrio entre enzimas antioxidantes e oxidantes.⁽²⁾ Na prática clínica, o uso de medicamentos frequentemente resultam em lesão das células renais que caracteriza o quadro de lesão renal aguda (LRA) com rápido declínio da função renal, definida clinicamente por um aumento absoluto da creatinina sérica de pelo menos 0,3mg/dl ou a elevação de 1,5 vezes do valor basal ou a redução do fluxo urinário, docu-

mentado como oligúria ou menor que 0,5ml/kg por hora por mais de seis horas.⁽⁴⁾

A lesão renal aguda é uma complicação em 5% das hospitalizações e até 30% das internações em unidade de terapia intensiva.⁽⁵⁾ Os medicamentos que apresentam potencial nefrotóxico são responsáveis por aproximadamente 20% dos casos de lesão renal aguda em pacientes críticos.⁽⁶⁾ Exemplos incluem antimicrobianos, quimioterápicos, analgésicos e imunossupressores.⁽⁷⁾

Destaca-se entre os quimioterápicos a ciclofosfamida, um agente citostático, empregado no tratamento de doenças neoplásicas de tumores sólidos e linfomas e outras doenças não neoplásicas, como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico. Esse medicamento e seus metabólitos podem causar nefrotoxicidade com disfunção glomerular e tubular.⁽⁸⁾ Os modelos de estudos *in vivo* demonstraram que durante a administração de ciclofosfamida foi constatada a diminuição da reserva antioxidantes no plasma e no tecido renal dos animais.^(8,9)

As características anatômicas e funcionais do rim favorecem a incidência de lesão renal aguda de origem nefrotóxica, visto que 25% do débito cardíaco são direcionados para o órgão e o alto fluxo sanguíneo renal favorece a alta concentração de substâncias tóxicas e seus metabólitos no tecido. Além de que as células do túbulo proximal e da alça de Henle apresentam maior sensibilidade à lesão induzida por substâncias nefrotóxicas devido a sua localização em um ambiente hipóxico da porção externa da medula renal e essas células necessitam de altas concentrações de energia para o transporte ativo de solutos.⁽⁷⁾ A fisiopatologia da lesão renal aguda é composta por vários mecanismos como a disfunção da microvasculatura renal que reduz o ritmo de filtração glomerular, a toxicidade tubular direta que desencadeia intensa resposta inflamatória e a geração espécies reativas de oxigênio.⁽¹⁰⁾

Considerando o efeito nefrotóxico da ciclofosfamida e a sua indicação para o tratamento de diversas neoplasias e em outras doenças, este estudo tem como objetivo verificar o efeito protetor do *Echinodorus macrophyllus* na lesão renal aguda induzida pela ciclofosfamida em ratos.

Métodos

Estudo experimental em modelo animal. Foram utilizados ratos da raça *Wistar*, machos, adultos, de 250 a 300 gramas que foram distribuídos nos seguintes grupos:

- Controle – os animais que receberam solução de cloreto de sódio a 0,9% por via intraperitoneal (i.p.), dose única;
- *Echinodorus* – os animais que receberam uma solução de *Echinodorus macrophyllus* (2g/kg) por gavagem, uma vez ao dia, durante cinco dias;
- Ciclofosfamida – os animais que receberam ciclofosfamida (150mg/kg) por via intraperitoneal, dose única;
- Ciclofosfamida + *Echinodorus* - animais que receberam *Echinodorus macrophyllus* (2g/kg) por gavagem, uma vez ao dia, durante 5 dias e a ciclofosfamida (150mg/kg) por via intraperitoneal, dose única no quinto dia do experimento.

Ao final do protocolo, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais para a coleta de urina de 24 horas para avaliação da função renal e de metabólitos oxidativos. Após esse período, os animais foram anestesiados para a coleta de sangue terminal por meio da punção da aorta abdominal e posterior avaliação da função renal.

A função renal foi avaliada por meio do *clearance* de creatinina. O método colorimétrico de *Jaffé* foi utilizado para determinar os valores da creatinina sérica e urinária. O *clearance* de creatinina foi calculado pela fórmula: *clearance* de creatinina = creatinina urinária x fluxo urinário de 24 horas / creatinina sérica.^(11,12)

Os metabólitos oxidativos foram avaliados por meio da dosagem de peróxidos urinários, de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e de tióis no tecido renal. A avaliação de peróxidos urinários foi realizada pelo método FOX-2, a utilização de ferro-xilenol laranja que oxida o íon Fe^{2+} e produzindo um complexo de coloração azul-arroxado ($\alpha = 4,3 \times 10^4 M^{-1} cm^{-1}$).^(11,12) A avaliação de TBARS urinários permite a identificação de produtos finais da cascata de peroxidação lipídica que reagem na presença do ácido tiobarbitúrico em fluidos orgânicos ($\alpha = 1,56 \times 10^5 M^{-1} cm^{-1}$).^(11,12) O nível de

tióis no tecido renal foi avaliado por meio da reação com DTNB ($\alpha = 13,6 \times 10^3 M^{-1} cm^{-1}$).⁽¹¹⁾

Os resultados foram apresentados em média \pm desvio padrão. A análise estatística dos resultados foi realizada pela análise de variância ANOVA, seguida pelo teste de *Tukey* para comparações entre os grupos. O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

O desenvolvimento do estudo atendeu as normas nacionais e internacionais de ética em pesquisa envolvendo o uso de animais.

Resultados

Conforme demonstrado na tabela 1, os grupos Controle e *Echinodorus* não apresentaram variabilidade em relação ao *clearance* de creatinina. A administração da dose única de ciclofosfamida resultou em redução significativa do *clearance* de creatinina que caracterizou o modelo de LRA nefrotóxica ($p < 0,001$). Observou-se que o pré-condicionamento com *Echinodorus macrophyllus* em animais tratados com ciclofosfamida a apresentaram elevação significativa do *clearance* de creatinina quando comparados com o grupo Ciclofosfamida ($p < 0,05$).

Tabela 1. Resultados da função renal dos diversos grupos

Grupos	n	Peso (gramas)	Fluxo urinário (ml/min)	<i>Clearance</i> de creatinina/100g (ml/min)
Controle	5	280 \pm 28	0,013 \pm 0,003	0,81 \pm 0,05
<i>Echinodorus</i>	6	290 \pm 11	0,011 \pm 0,002	0,77 \pm 0,14
Ciclofosfamida	11	286 \pm 14	0,016 \pm 0,005	0,20 \pm 0,05 ^{ab}
Ciclofosfamida+ <i>Echinodorus</i>	11	293 \pm 21	0,011 \pm 0,004	0,31 \pm 0,11 ^{abc}

^a $p < 0,001$ versus Controle; ^b $p < 0,001$ versus *Echinodorus*; ^c $p < 0,05$ versus Ciclofosfamida

Os resultados dos metabólitos oxidativos (Tabela 2) demonstraram que os valores de peróxidos urinários dos grupos Controle e *Echinodorus* foram considerados como referência de normalidade. Sendo que o grupo Ciclofosfamida apresentou elevação significativa dos valores de peróxidos urinários quando comparados com os grupos controle ($p < 0,001$). O grupo que recebeu o tratamento com *Echinodorus macrophyllus* apresentou redução da excreção de peróxidos urinários em relação ao grupo Ciclofosfamida ($p < 0,05$).

Tabela 2. Resultados dos metabólitos oxidativos dos diversos grupos

Grupos	n	Peróxidos urinários (nmol/g de creatinina)	TBARS urinários (nmol/g de creatinina urinária)	Tióis no tecido renal (nmol/mg de proteínas)
Controle	5	25,6±6,5	0,3±0,1	—
<i>Echinodorus</i>	6	27,0±7,3	0,3±0,1	2,1±0,2
Ciclofosfamida	11	73,9±24,0 ^{ab}	4,6±1,9 ^{ab}	1,2±0,4 ^a
Ciclofosfamida+ <i>Echinodorus</i>	11	47,7±20,2 ^{abc}	1,3±1,0 ^{abc}	2,4±0,4 ^c

TBARS - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. ^ap < 0,001 versus Controle; ^bp < 0,001 versus *Echinodorus*; ^cp < 0,05 versus Ciclofosfamida

A quantificação de TBARS urinários seguiu o padrão descrito para os peróxidos urinários. O grupo Ciclofosfamida apresentou elevação significativa de TBARS quando comparado com os grupos Controle e *Echinodorus* (p<0,001). O grupo Ciclofosfamida+*Echinodorus* apresentou redução estatisticamente significativa de TBARS em relação ao grupo Ciclofosfamida (p<0,05).

A avaliação de tióis no tecido renal demonstrou que o grupo Ciclofosfamida apresentou redução dos níveis de tióis no tecido renal quando comparado com o grupo *Echinodorus* (p<0,001) e o pré-condicionamento com *Echinodorus macrophyllus* aumentou significativamente os níveis de tióis no tecido renal na comparação com o grupo Ciclofosfamida (p<0,05).

Discussão

Este estudo demonstrou que o pré-condicionamento com *Echinodorus macrophyllus* atenuou a lesão renal aguda induzida pela ciclofosfamida em ratos que foi evidenciado pelo aumento do *clearance* de creatinina e redução dos metabólitos oxidativos na urina e aumento da reserva de enzimas antioxidantes no tecido renal. No entanto, o estudo apresenta limitações em relação à extração do *Echinodorus macrophyllus*, visto que não foi realizada uma quantificação específica dos componentes funcionais da planta. Porém, os resultados desse estudo permitem identificar o mecanismo de toxicidade via geração de espécies reativas de oxigênio no modelo de lesão renal aguda induzida pela ciclofosfamida.

Esses dados permitem ao enfermeiro identificar a ciclofosfamida como um medicamento com po-

tencial para nefrotoxicidade e estratificar os pacientes de risco para implementar medidas preventivas como a hidratação e a administração de fármacos antioxidantes. Essa prática pode ser evidenciado por meio de protocolos assistenciais com n-acetilcisteína para profilaxia da nefrotoxicidade induzidas por radioconstraste iodado.⁽¹³⁾

Clinicamente, a toxicidade da ciclofosfamida apresenta efeitos adversos leves como os sintomas urinários irritativos e transitórios, leve hematúria e quadro mais graves como a lesão renal aguda.⁽¹⁴⁾ O objetivo principal das terapias de prevenção de efeitos adversos é a manutenção da eficácia do tratamento medicamentoso e o uso de protetores que demonstrem inibição ou interferência em mecanismos patológicos de lesão celular.⁽¹⁴⁾ As estratégias para prevenção de efeitos adversos da ciclofosfamida são bem vindas e se destacam os agentes antioxidantes como os flavonoides, *Echinodorus macrophyllus*.

A ciclofosfamida e o seu análogo estrutural, ifosfamida, são largamente utilizado em protocolos terapêuticos para pacientes com neoplasias e também para condições não neoplásicas. A toxicidade da ciclofosfamida está relacionada principalmente com a liberação de metabólitos tóxicos pelo fígado, o citocromo P-450, que converte a ciclofosfamida em acroleína e cloroacetaldeído. Nos rins, a acroleína e cloroacetaldeído causam morte das células do epitélio tubular. O mecanismo tóxico primário envolve ação direta da acroleína no túbulo proximal, e a ação secundária da aldofosfamida - compostos nitrogenados tóxicos e alquilantes - são responsáveis pela geração de espécies reativas de oxigênio.^(15,16) Essa metabolização da ciclofosfamida induz a liberação de citocinas inflamatórias e a geração de espécies reativas de oxigênio que resultam em peroxidação lipídica da membrana celular e consequente, lesão renal.^(15,16)

Dessa forma, a administração do quimioterápico ciclofosfamida induziu a LRA em ratos que foi caracterizada pela redução da taxa de filtração glomerular, evidenciada pela redução do *clearance* de creatinina. A liberação metabólitos oxidativos confirma o mecanismo de lesão tubular, como o radical superóxido e hidroxila e de intermediários, como os peróxidos, que resulta no consumo da reserva de antioxidantes. Estudos realizados com diferentes me-

dicamentos nefrotóxicos, como a gentamicina, os radiocontrastes e outros quimioterápicos reforçam o significativo papel da lesão oxidativa na lesão renal aguda nefrotóxica.^(12,16-18)

Os antioxidantes são compostos que atenuam ou inibem a oxidação de proteínas celulares, a peroxidação de lipídios da membrana celular e lesão de ácidos nucleicos.⁽⁷⁾ Neste cenário surgem às plantas medicinais que contêm flavonoides, utilizadas há milhares de anos na medicina oriental, possuem atividade antioxidante e função protetora no tratamento de doenças mediadas por espécies reativas de oxigênio.^(19,20) Destaca-se a *Echinodorus macrophyllus*, descrita pela sua ação antioxidante e anti-inflamatória, rica em flavonoides, confirmada por análise fitoquímica de suas folhas.⁽¹⁹⁾

Nesse contexto, observou-se que ação antioxidante do fitomedicamento *Echinodorus macrophyllus* atenuou a redução da função renal e redução significativa dos níveis de peróxidos e de aldeídos provenientes da peroxidação lipídica. Resultados semelhantes de proteção antioxidante da *Echinodorus macrophyllus* foram encontrados em estudos realizados em modelo de lesão renal aguda induzida pela gentamicina.⁽¹⁷⁾ A administração de flavonoides demonstrou efeito protetor na nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em ratos com elevação do *clearance* de creatinina, redução de peroxidação lipídica e de mediadores inflamatórios.⁽²⁰⁾ Resultado semelhante foi demonstrado em estudo realizado com o fitoterápico *Uncaria tomentosa* em modelo de lesão renal aguda isquêmica.⁽²¹⁾

Estudos com fitomedicamentos têm evoluído nas últimas décadas, na tentativa de contribuir para o tratamento de doenças crônicas e agudas. Embora ainda haja necessidade de investigações sobre os efeitos adversos do *Echinodorus macrophyllus* para sua introdução definitiva na prática clínica, os mecanismos antioxidantes protetores desse fitomedicamento o insere como possível alternativa de tratamento de prevenção da LRA nefrotóxica.

Esta pesquisa possibilitará à enfermagem correlacionar à pesquisa básica à clínica e permite ao profissional uma compreensão mais aprimorada dos mecanismos fisiológicos e patológicos que acometem a lesão renal aguda nefrotóxica pela ciclofosfamida.

Conclusão

O efeito antioxidante da *Echinodorus macrophyllus* promoveu renoproteção funcional evidenciada pelo aumento do *clearance* de creatinina e redução de metabólitos oxidativos no modelo de lesão renal aguda induzida pela ciclofosfamida em ratos.

Agradecimentos

Pesquisa realizada com o apoio da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. Projeto FAPESP: 2010/02155-3.

Colaborações

Nascimento EL; Watanabe M; Fonseca CD; Schlottfeldt FS e Vattimo MFF declaram que contribuíram com a concepção do projeto, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

Referências

1. Vidal LS, Alves AM, Kuster RM, Lage C, Leitão, AC. Genotoxicity and mutagenicity of *Echinodorus macrophyllus* (chapéu-de-couro) extracts. *Genet Mol Biol*. 2010; 33(3):549-57.
2. Silveira PF, Bandeira MA, Arraia PS. [Pharmacovigilance and adverse reactions to the medicinal plants and herbal drugs: a reality.] *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18(4):618-26. Portuguese.
3. Leite JP, Pimenta DS, Gomes RS, Dantas-Barros AM. Contribuição ao estudo farmacobotânico da *Echinodorus macrophyllus* (Kunth) Micheli (chapéu-de-couro) – Alismataceae. *Rev Bras Farmacogn*. 2007; 17(2):242-8.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11(2):R31.
5. Hoste EA, Shurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med*. 2008; 36(4 Suppl):S146-51.
6. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*. 2010; 38(1):261-75.
7. Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(7):1275-83.
8. Sinanoglu O, Yener AN, Ekici S, Mid A, Aksungar FB. The Protective effects of spirulina in cyclophosphamide induced nephrotoxicity and urotoxicity in rats. *Urology*. 2012; 80(6):1392. e1-6.
9. Sugumar E, Kanakasabapathy I, Abraham P. Normal plasma creatinine level despite histological evidence of damage and increased oxidative stress in the kidneys of cyclophosphamide treated rats. *Clin Chim Acta*. 2007; 376(1-2):244-5.

10. Sing AP, Junemann A, Muthuraman A, Jaggi AS, Singh N, Grover K et al. Animal models of acute renal failure. *Pharmacol Res.* 2012; 64(1):31-44.
11. Dezoti DF, Watanabe M, Vattimo MFF. Role of heme oxygenase-1 in polymyxin B-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(10):5082-7.
12. Pinto CF, Watanabe M, Vattimo MFF. Hydration and N-acetylcysteine in acute renal failure caused by iodinate medium: an experiment with rats. *J Nephrol.* 2008; 21(5):783-8.
13. Wood SP. Contrast-induced nephropathy in critical care. *Crit Care Nurse.* 2012; 32(6):15-24.
14. Lawson M, Vasiliaras A, De Vries A, Taggart PM, Nicol D. Urological implications of cyclophosphamide and ifosfamide. *Scand J Urol Nephrol.* 2008; 42(4):309-17.
15. Sayed-Ahmed MM. Progression of cyclophosphamide-induced acute renal metabolic damage in carnitine-depleted rat model. *Clin Exp Nephrol.* 2010; 14(5):418-26.
16. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell Biol Toxicol.* 2007;23(5):303-12.
17. Portella VG, Cosenza GP, Diniz LRL, Pacheco LF, Cassali GD, Calari MV et al. Nephroprotective Effect of *Echinodorus Macrophyllus* Micheli on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Nephron Extra.* 2012;2(1):177-83.
18. Zhang J, Lu H. Ifosfamide induces acute renal failure via inhibition of the thioredoxin reductase activity. *Free Radic Bio Med.* 2007; 43(12):1574-83.
19. Tanus-Rangel E, Santos SR, Lima JCS, Lopes L et AL. Topical and Systemic anti-Inflammatory Effect of *Echinodorus macrophyllus* (Kunt) Micheli (Alismataceae). *J M Food.* 2010; 13(5):1161-6.
20. Kuhad A, Pilkhwai S, Sharma S et al. Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity. *J Agric Food Chem.* 2007; 55(25):10150-5.
21. Vattimo MF, Silva NO. *Uncaria tomentosa* and acute ischemic kidney injury in rats. *Rev Esc Enferm USP.* 2011; 45(1): 194-8.