

EFEITO NEFROPROTETOR DA NIGELLA SATIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Isabella Aparecida Maia Gonçalves¹, Caroline Pereira Domingueti²

1 Acadêmica do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu

2 Professora Doutora do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu

Resumo

Essa revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo verificar o efeito nefroprotetor da *Nigella sativa*. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados Medline/PubMed, Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde. Os critérios de elegibilidade foram ensaios clínicos ou pré-clínicos *in vivo*, que avaliaram o efeito nefroprotetor da *Nigella sativa* por meio de marcadores bioquímicos. Foram incluídos na meta-análise os estudos com os mesmos modelos animais, componentes da *Nigella sativa* e desfechos. Foram incluídos dois ensaios clínicos e 34 pré-clínicos. Ambos os ensaios clínicos demonstraram o efeito nefroprotetor da *Nigella sativa* na doença renal crônica. Dentre os 34 estudos pré-clínicos que avaliaram a doença renal do diabetes, a nefropatia induzida por medicamento ou por isquemia/reperfusão, 32 observaram melhora dos marcadores bioquímicos renais. As meta-análises confirmaram que o emprego da *Nigella sativa* promove melhora dos parâmetros bioquímicos renais em pacientes com doença renal crônica e em animais com nefropatia induzida por cisplatina, gentamicina, doxorrubicina e isquemia/reperfusão. A *Nigella sativa* apresenta efeito nefroprotetor em diferentes modelos animais de nefropatia e em seres humanos. Portanto, sua utilização é promissora como adjuvante no tratamento da doença renal crônica e na atenuação da nefropatia induzida por medicamentos.

Palavras-chaves: *Nigella sativa*; Insuficiência Renal Crônica; Injúria Renal Aguda; Nefropatias Diabéticas; Plantas Medicinais.

Abstract

This systematic review and meta-analysis aimed to verify the nephroprotective effect of Nigella sativa. The search for articles was carried out in the Medline/PubMed, Web of Science, Embase and Virtual Health Library databases. Eligibility criteria were in vivo clinical or preclinical trials, which evaluated the nephroprotective effect of Nigella sativa through biochemical markers. Studies with the same animal models, Nigella sativa components and outcomes were included in the meta-analysis. Two clinical and 34 preclinical trials were included. Both clinical trials demonstrated the nephroprotective effect of Nigella sativa in chronic kidney disease. Among the 34 preclinical studies that evaluated the diabetes renal disease, drug-induced or ischemia/reperfusion nephropathy, 32 observed improvement in renal biochemical

markers. Meta-analyses confirmed that the use of Nigella sativa improves renal biochemical parameters in patients with chronic kidney disease and in animals with nephropathy induced by cisplatin, gentamicin, doxorubicin and ischemia/reperfusion. Nigella sativa has a nephroprotective effect in different animal models of nephropathy and in humans. Therefore, its use is promising as an adjuvant in the treatment of chronic kidney disease and in the attenuation of drug-induced nephropathy.

Keywords: *Nigella sativa; Renal Insufficiency, Chronic; Acute Kidney Injury; Diabetic Nephropathies; Plants, Medicin*

INTRODUÇÃO

A *Nigella sativa* é pertencente à família Ranunculaceae, é uma planta nativa da região mediterrânea, sendo também encontrada em algumas outras regiões do mundo, como Arábia Saudita, Síria, Oriente Médio, Norte da África, Europa, Ásia, Turquia, Paquistão e Índia, sendo usada para culinária e fins terapêuticos. Conhecida popularmente como cominho preto, consiste em uma pequena erva com altura em torno de 45 cm, com folhas delgadas, flores pálidas e sementes pretas, as quais têm um odor semelhante ao da noz-moscada e um sabor picante e forte^{1,2}. Esta planta é alvo de grande interesse comercial principalmente nas indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética³.

As sementes de *Nigella sativa* são ricas em relação a sua composição química. Os principais constituintes ativos incluem timoquinona, timol, limoneno, carvacrol, p-cimeno, alfa-pineno, 4-terpineol, longifoleno e t-anetol benzeno. Além disso, as sementes são ricas em ácidos graxos insaturados, como ácido linoleico, ácido oleico e ácido palmítico, e possuem em sua composição saponinas, flavonoides, alcaloides, glicosídeos cardíacos, vitaminas, como tiamina, niacina e ácido fólico, e minerais, como cálcio, fósforo e ferro⁴.

A *Nigella sativa* possui diversas propriedades medicinais, tais como antimicrobiana, antiviral, antifúngica, antiparasitária, antitumoral, antiinflamatória, imunomoduladora, cardioprotetora, anti-hipertensiva, antioxidante, antiobesidade, hepatoprotetora, gastroprotetora, protetora pulmonar, anti-asmática, protetora testicular, anticonvulsivante, hipolipemiante e hipoglicemiante^{2,5,6}. O cominho preto tem grande potencial para auxiliar no controle da glicemia e da pressão arterial nos pacientes diabéticos e hipertensos, respectivamente, além de apresentar um potencial efeito nefroprotetor, sendo promissora como adjuvante no tratamento da doença renal crônica (DRC)⁷.

A DRC é definida pela presença de anormalidades na estrutura ou função dos rins por um período superior a três meses com implicações na saúde⁸. Consiste em um problema de saúde pública mundial, que afeta uma proporção significativa da população e que apresenta incidência e prevalência crescentes, devido ao aumento do envelhecimento populacional e da prevalência de muitas doenças associadas, como o diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade e doenças cardiovasculares, que contribuem para a ocorrência da mesma⁹. No Brasil, de acordo com os critérios populacionais, cerca de 3 a 6 milhões de pessoas apresentam doença renal crônica e aproximadamente 100 mil pessoas recebem terapia dialítica¹⁰.

A DRC não tem cura e o seu manejo depende de tratamentos que podem prevenir a sua progressão, tais como o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)⁹. Contudo, nem todos os pacientes respondem positivamente a estes medicamentos, sendo importante o estudo de novas opções terapêuticas. Alguns fitoterápicos apresentam potencial efeito nefroprotetor, sendo importante a realização de estudos pré-clínicos e clínicos para comprovar este efeito. Neste contexto, destaca-se a *Nigella sativa*, cuja suplementação com o óleo extraído da planta tem se mostrado segura como terapia complementar em pacientes com DRC, promovendo melhora significativa da função renal^{11,12}.

Muitos fármacos de uso indispensável são uma causa relativamente comum de doença renal aguda e crônica, pois são potencialmente nefrotóxicos. A nefrotoxicidade desses medicamentos é um processo complexo que envolve muitos fatores, sendo eles o potencial nefrotóxico da droga, as características do paciente que podem aumentar o risco de doença renal e o metabolismo e excreção pelo rim do potencial agente agressor¹³. Alguns estudos que utilizaram modelos animais de nefropatia induzida por medicamentos demonstraram que o uso da *Nigella sativa* pode atenuar a nefrotoxicidade ao diminuir o estresse oxidativo causada por estes medicamentos nos rins^{14,15,16}.

Diante do potencial efeito nefroprotetor da *Nigella sativa*, é importante a realização de uma revisão sistemática e meta-análise sobre o tema, a qual poderá auxiliar nas tomadas de decisão por parte dos profissionais da área da saúde com relação ao seu possível emprego terapêutico. Portanto, o objetivo desse trabalho é avaliar o efeito nefroprotetor da *Nigella sativa*, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise.

METODOLOGIA

Estratégia de busca

Seleção de artigos nos bancos de dados Medline (PubMed), Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando os descritores “renal insufficiency, chronic”, “diabetic nephropathies”, “hypertensive nephropathy” e “acute kidney injury” e seus respectivos entry terms, além do descritor “nephrotoxicity” em combinação com o descritor “Nigella” e seus entry terms utilizando “AND” entre os termos (material suplementar).

Crítérios de Elegibilidade

Foram definidos como critérios de elegibilidade ensaios clínicos ou pré-clínicos in vivo, que avaliam o efeito nefroprotetor da *Nigella sativa*. Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos de acordo com a recomendação PRISMA¹⁷.

Foram incluídos na revisão sistemática apenas os estudos em que o delineamento experimental permitiu a diferenciação dos pontos a seguir, de acordo com o acrônimo PICOS:

População: pacientes ou animais com doença renal crônica, doença renal do diabetes, nefropatia hipertensiva, lesão renal aguda ou lesão renal induzida por medicamentos ou substâncias nefrotóxicas que receberam a *Nigella sativa*.

Intervenção: administração da *Nigella sativa*.

Controle: pacientes ou animais com doença renal crônica, doença renal do diabetes, nefropatia hipertensiva, lesão renal aguda ou lesão renal induzida por medicamentos ou substâncias nefrotóxicas que não receberam a *Nigella sativa*.

Outcome (desfecho): efeito nefroprotetor evidenciado por meio de um ou mais dos seguintes marcadores bioquímicos: creatinina sérica, ureia sérica, clearance da creatinina, taxa de filtração glomerular, albuminúria, proteinúria.

Study design (desenho do estudo): ensaio pré-clínico in vivo ou ensaio clínico.

A busca dos artigos nas bases de dados foi realizada até o dia vinte e um de junho de dois mil e vinte dois. Não houve restrição quanto à data de publicação dos artigos. Os autores dos artigos não disponíveis foram contatados pelo menos duas vezes via e-mail, solicitando o acesso ao seu trabalho. Os artigos que avaliaram o uso da *Nigella sativa* em associação com outras substâncias e os ensaios in vitro foram excluídos.

Seleção dos artigos

A seleção dos artigos foi feita em duas etapas por duas pessoas de modo independente. Quando houve discordância entre as autoras, as mesmas entraram em um consenso. Na primeira etapa, os artigos repetidos foram excluídos, e então, foi realizada uma leitura preliminar do título e do resumo dos artigos com o objetivo de incluir apenas aqueles que eram ensaios clínicos ou pré-clínicos in vivo e que avaliaram o efeito nefroprotetor da *Nigella sativa*. Na segunda etapa, os artigos pré-selecionados foram lidos por completo, para avaliar a inclusão dos mesmos no estudo de acordo com os critérios de elegibilidade. Então, foi construído um fluxograma resumindo a quantidade de artigos incluídos e excluídos em cada etapa, de acordo com a recomendação PRISMA¹⁷.

Extração de dados dos artigos selecionados

A partir dos ensaios clínicos selecionados foram extraídos os seguintes dados: dose administrada da *Nigella sativa*, parte da planta utilizada, componentes da planta utilizados, tamanho amostral do grupo intervenção e do grupo controle, faixa etária do grupo intervenção e do grupo controle, duração do tratamento, nefropatia apresentada pelos pacientes, marcadores bioquímicos utilizados para avaliação do efeito nefroprotetor e resultado obtido.

A partir dos ensaios pré-clínicos selecionados foram extraídos os seguintes dados: dose administrada da *Nigella sativa*, via de administração, parte da planta utilizada, duração do tratamento, componentes da planta utilizados, tipo de animal, tamanho amostral do grupo intervenção e do grupo controle, modelo animal de nefropatia, método de indução da nefropatia, marcadores bioquímicos utilizados para avaliação do efeito nefroprotetor e resultado obtido.

Avaliação da Qualidade dos Estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática foi realizada com emprego da ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool¹⁸, que avalia o risco de viés para estudos com seres humanos. Esta ferramenta avalia os seguintes domínios de viés: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outras fontes de viés. Para cada domínio, o risco de viés pode ser classificado como alto, baixo ou incerto¹⁸.

A ferramenta SYRCLE¹⁹, a qual avalia o risco de viés para estudos em animais, foi empregada para a avaliação da qualidade dos ensaios pré-clínicos. Esta ferramenta contém as seguintes categorias de avaliação: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outras fontes de viés. Dez perguntas são aplicadas aos artigos incluídos na revisão sistemática, cujas respostas podem ser “SIM”, o que indica baixo risco de viés, “NÃO”, o que indica alto risco de viés, e “INCERTO”, o que indica risco de viés incerto. Não é recomendado que seja calculado o escore somatório de cada estudo individual por esta ferramenta¹⁹.

Meta-análise

Foram realizadas meta-análises com os estudos que utilizaram o mesmo modelo animal de nefropatia (doença renal crônica, lesão renal induzida por isquemia/reperfusão, nefropatia induzida pela cisplatina, gentamicina e doxorubicina), que avaliaram os mesmos componentes da *Nigella sativa* (óleo, timoquinona), que avaliaram os mesmos desfechos (creatinina sérica, ureia sérica, taxa de filtração glomerular e proteinúria), que apresentaram os valores numéricos de média e desvio padrão dos resultados, e que utilizaram as mesmas unidades de medidas ou unidades de medidas que podiam ser convertidas umas nas outras (as unidades de mmol/L e μ mol/L foram convertidas para mg/dL). Para os estudos que administraram diferentes doses do extrato de *Nigella sativa*, a dose que promoveu maior melhora no desfecho foi utilizada para a realização das meta-análises. A média, o desvio padrão e o tamanho amostral do grupo que recebeu *Nigella sativa* e do grupo controle de cada estudo foram utilizados na realização das meta-análises e foi calculada a diferença entre as médias. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio do teste I^2 , sendo considerados heterogêneos os estudos que apresentarem $I^2 > 50\%$ e valor $p < 0,10$. Os modelos de efeito fixo e de efeito randômico foram empregados nos cálculos das meta-análises na presença de homogeneidade e de heterogeneidade, respectivamente. O programa estatístico Review Manager (RevMan) versão 5 foi empregado na realização das meta-análises.

RESULTADOS

A seleção dos artigos para elaboração desta revisão sistemática encontra-se resumida no fluxograma (Figura 1).

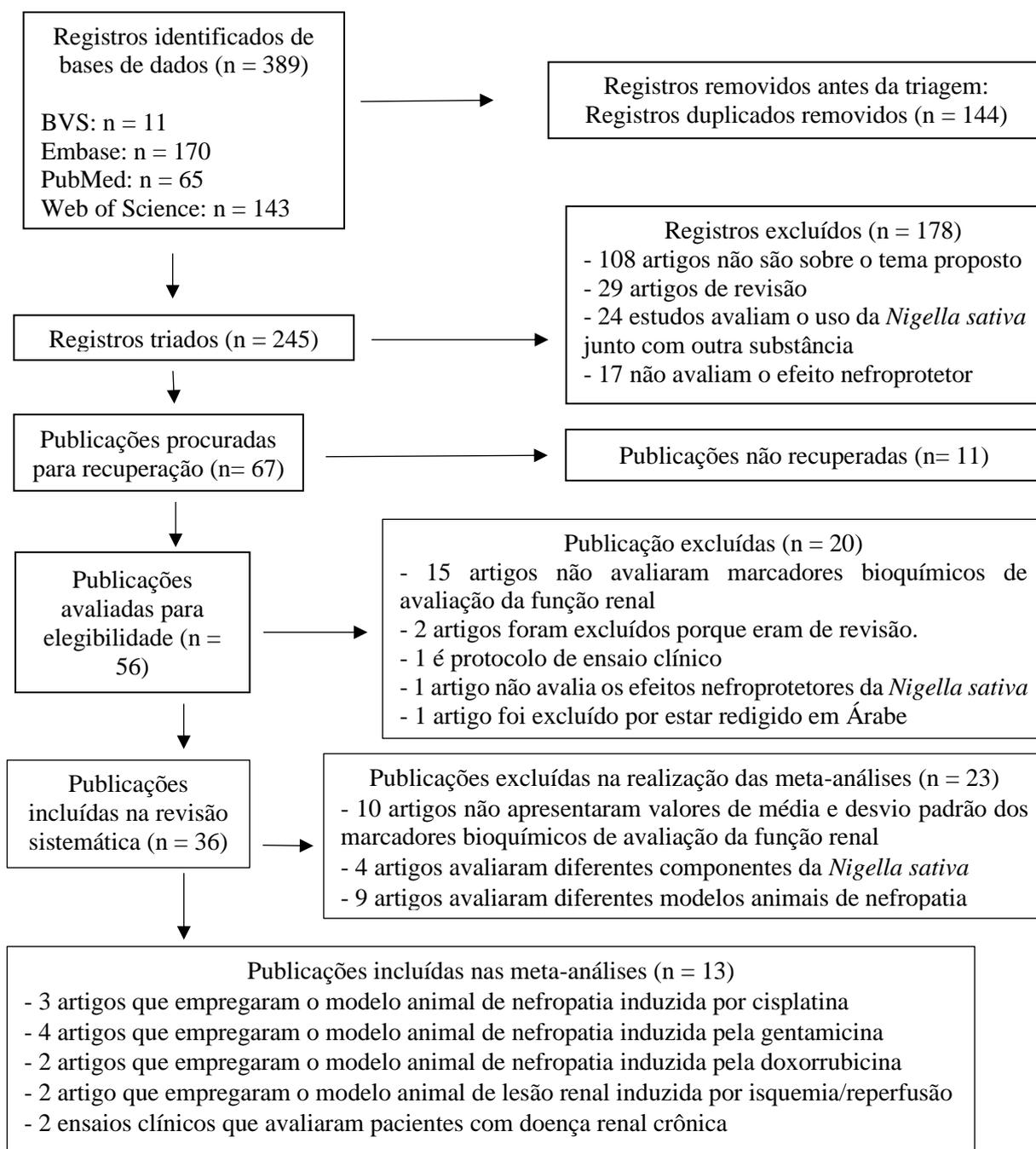


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática e nas meta-análises segundo os critérios de elegibilidade empregados no estudo.

Após avaliação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 2 estudos clínicos e 34 estudos pré-clínicos. Em todos os estudos selecionados, os autores utilizaram as sementes da *Nigella sativa*.

As características dos dois estudos clínicos^{11,12} que avaliaram o efeito nefroprotetor da *Nigella sativa* e que foram incluídos nesta revisão sistemática estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos estudos que avaliaram o efeito nefroprotetor da *Nigella sativa* e que foram incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Desenho do estudo	Componentes da planta utilizados	Dose administrada/ via de administração	Duração do tratamento (dias)	Tipo de animal	Tamanho grupo intervenção e grupo controle
<u>Alam et al., 2020</u> ¹¹	Ensaio clínico	Óleo	2,5 mL 1x ao dia Oral	84	NA	70/66
Ansari et al., 2017 ¹²	Ensaio clínico	Óleo	2,5 mL 1x ao dia Oral	84	NA	32/31
Alsuhaibani, 2018 ⁵⁰	Ensaio pré-clínico	Óleo e extrato alcoólico	3 mL/kg de pó, 2 mL/kg do óleo, 0,5 g/kg do extrato Gavagem	60	Ratos Sprague-Dawley	30/10
<u>Hosseinian et al., 2016</u> ⁴¹	Ensaio pré-clínico	Extrato hidroalcoólico	100 e 200 mg/kg Oral	6 e 11	Ratos machos albinos Wistar	20/10
Hadjzadeh et al., 2012 ⁴²	Ensaio pré-clínico	Extrato alcoólico	100 mg/kg Oral	42	Ratos machos albinos	10/10
Farooqui et al., 2017 ³²	Ensaio pré-clínico	Óleo	2 mL/kg Gavagem	18	Ratos machos Wistar	06/06
Farooqui et al., 2017 ²⁰	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	0,5, 1,5 e 3 mg/kg Oral	18	Ratos machos Wistar	18/06
Farooqui et al., 2017 ⁴⁸	Ensaio pré-clínico	Óleo e timoquinona	2 mL/kg e 1,5 mg/kg Oral	36	Ratos machos Wistar	12/06
Ali et al., 2004 ³³	Ensaio pré-clínico	Óleo	0,5, 1,0 e 2,0 mL/kg Oral	10	Ratos machos Wistar	18/06
Adnan Kensara, 2013 ¹⁵	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	10 mg/kg/dia Gavagem	10	Ratos machos albinos Wistar	10/10
Yaman e Balikci, 2010 ³⁴	Ensaio pré-clínico	Óleo	0,2 e 0,4 mL/kg Intraperitoneal	6	Ratos machos albinos Wistar	12/06
Sayed-Ahmed e Nagi, 2007 ²¹	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	50 mg/L Oral	8	Ratos machos albinos Wistar	10/10
Akhtar et al., 2009 ⁴³	Ensaio pré-clínico	Extrato	10/mg/kg Intramuscular	11	Coelhos	05/05

Omran e Ahmed, 2019 ³⁵	Ensaio pré-clínico	Óleo	2 mL/kg/dia Oral	7	Ratos machos albinos	07/07
Basarслан <i>et al.</i> , 2012 ²²	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	10 mg/kg Intraperitoneal	8	Ratos machos albinos Wistar	07/07
Al-Gayyar <i>et al.</i> , 2016 ³⁶	Ensaio pré-clínico	Óleo	2,5, 5 e 10 mL/kg Gavagem	84	Ratos machos Sprague-Dawley	30/10
Elsherbiny <i>et al.</i> , 2017 ²³	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	25 e 50 mg/kg Gavagem	90	Ratos machos Sprague-Dawley	20/10
Badary <i>et al.</i> , 2000 ²⁴	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	10 mg/kg Oral	5	Ratos machos albinos Wistar	06/06
Elsherbiny <i>et al.</i> , 2014 ²⁵	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	50 mg/kg Oral	21	Ratos machos Sprague Dawley	12/12
Uz <i>et al.</i> , 2008 ³⁷	Ensaio pré-clínico	Óleo	2 mL/kg Oral	21	Ratos machos albinos Wistar	05/05
<u>Canayakin <i>et al.</i>, 2016¹⁶</u>	Ensaio pré-clínico	Extrato alcoólico	250, 500 e 1000 mg/kg Gavagem	1	Ratas albinas Wistar	18/6
Mostafa <i>et al.</i> , 2021 ⁴⁴	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	50 mg/kg 1x ao dia Gavagem	84	Ratos machos albinos	08/08
Jalili <i>et al.</i> , 2017 ²⁶	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	4,5, 9, 18 mg/kg Intraperitoneal	20	Camundongos machos BALB/c	18/06
Jaswal <i>et al.</i> , 2022 ⁴⁵	Ensaio pré-clínico	Extrato alcoólico	125 mg/kg Oral	84	Ratos fêmeas albinos Wistar	06/06
Asif e Malik, 2017 ⁴⁶	Ensaio pré-clínico	Extrato alcoólico	250 mg/kg Oral	8	Ratos fêmeas albinas	8/16
Mohebbati <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁷	Ensaio pré-clínico	Extrato hidroalcoólico	100, 200 e 400 mg/kg Oral	60	Ratas prenhas Wistar	15/05
Al-Trad <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁹	Ensaio pré-clínico	Timoquinona e óleo	50 mg/kg de timoquinona e 2 mL/kg de óleo Oral	71	Ratos fêmeas Wistar	5-6/5-6

Omran, 2014 ²⁷	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	50 mg/kg Oral	56	Ratos machos adultos	20/20
Raish <i>et al.</i> , 2017 ²⁸	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	20 mg/kg Oral	14	Ratos Wistar	06/06
Kanter, 2009 ²⁹	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	50 mg/kg Gavagem	84	Ratos machos albinos Wistar	10/10
Yusuksawad e Chaiyabutr, 2012 ³⁸	Ensaio pré-clínico	Óleo	1000 mg/kg Oral	56	Ratos machos Sprague Dawley	07/07
Bayrak <i>et al.</i> , 2008 ³⁹	Ensaio pré-clínico	Óleo	0,3 e 0,6 mL Gavagem	7	Ratos machos albinos Wistar	12/06
Yildiz <i>et al.</i> , 2010 ⁴⁰	Ensaio pré-clínico	Óleo	0,2 mL/kg Intraperitoneal	1	Ratos albinos Wistar	10/10
Hammad e Lubbad, 2016 ³⁰	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	10 mg/kg Gavagem	10	Ratos machos Wistar	15/15
Mousavi, 2015 ⁵¹	Ensaio pré-clínico	Pó	0,5, 1 e 2% Oral	21	Ratos machos Wistar	24/08
Guo <i>et al.</i> , 2020 ³¹	Ensaio pré-clínico	Timoquinona	50 mg/kg Gavagem	14	Camundongos machos BALB/c	8/8

Fonte: Elaborado pelas autoras.

NA = não se aplica

Estes estudos foram publicados em 2020¹¹ e 2017¹². Os dois estudos utilizaram 2,5 mL do óleo da planta extraído de sua semente uma vez ao dia, por via oral durante doze semanas. O estudo de Alam¹¹ avaliou pacientes com doença renal crônica com idade entre 20 e 60 anos, sendo incluídos 70 pacientes no grupo controle e 66 no grupo intervenção. O estudo de Ansari¹² avaliou pacientes com doença renal do diabetes com idade entre 20 e 60 anos, sendo incluídos 32 pacientes no grupo controle e 31 no grupo intervenção.

A nefropatia apresentada pelos pacientes, os marcadores bioquímicos utilizados para avaliação do efeito nefroprotetor e os resultados dos dois estudos clínicos^{11,12} incluídos nesta revisão sistemática encontram-se na Tabela 2. Ambos os estudos verificaram que os níveis séricos de ureia, creatinina e proteinúria foram menores no grupo que recebeu o óleo de *Nigella sativa* quando comparado ao grupo controle e que a taxa de filtração glomerular foi maior no grupo intervenção em comparação com o grupo controle.

Tabela 2. Modelo animal de nefropatia, marcadores bioquímicos utilizados para avaliação do efeito nefroprotetor e resultados dos estudos pré-clínicos incluídos na revisão.

Autor, ano	Nefropatia apresentada pelos pacientes ou Modelo animal de nefropatia/ Método de indução da nefropatia	Marcadores bioquímicos de avaliação da função renal	Resultado obtido
<u>Alam <i>et al.</i>, 2020¹¹</u>	Doença renal crônica	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 2,5 mL de óleo de NS ($54,38 \pm 17,73$ mg/dL) quando comparado ao GC ($63,17 \pm 29,31$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 2,5 mL de óleo de NS ($1,79 \pm 0,79$ mg/dL) quando comparado ao GC ($2,22 \pm 2,71$ mg/dL) ($p < 0,01$).
		Taxa de filtração glomerular	Foi maior no grupo que recebeu 2,5 mL de óleo de NS ($42,42 \pm 17,38$ mL/min) quando comparado ao GC ($36,21 \pm 21,77$ mL/min) ($p < 0,05$).
		Proteinúria	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 2,5 mL de óleo de NS ($1,43 \pm 0,75$ g/dia) quando comparado ao GC ($1,89 \pm 1,14$ g/dia) ($p < 0,05$).
Ansari <i>et al.</i> , 2017 ¹²	Doença renal do diabetes	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 2,5 mL de óleo de NS ($51,77 \pm 14,84$ mg/dL) quando comparado ao GC ($63,18 \pm 19,86$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 2,5 mL de óleo de NS ($2,00 \pm 0,79$ mg/dL) quando comparado ao GC ($2,75 \pm 0,71$ mg/dL) ($p < 0,05$).

		Taxa de filtração glomerular	Foi maior no grupo que recebeu 2,5 mL de óleo de NS ($38,55 \pm 14,07$ mL/min) quando comparado ao GC ($25,91 \pm 7,70$ mL/min) ($p < 0,01$).
		Proteinúria	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 2,5 mL de óleo de NS ($0,73 \pm 0,53$ g/dia) quando comparado ao GC ($1,32 \pm 0,92$ g/dia) ($p < 0,05$).
Alsuhaibani, 2018 ⁵⁰	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam pó ($85,71 \pm 8,77$ mg/dL), óleo ($70,79 \pm 7,81$ mg/dL) e extrato de NS ($65,13 \pm 6,13$ mg/dL) em comparação com o GC ($129,66 \pm 10,11$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam pó ($3,21 \pm 0,51$ mg/dL), óleo ($2,96 \pm 0,46$ mg/dL) e extrato de NS ($2,11 \pm 0,39$ mg/dL) em comparação com o GC ($5,10 \pm 0,41$ mg/dL) ($p < 0,05$).
<u>Hosseinian et al., 2016⁴¹</u>	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 200mg/kg de extrato de NS quando comparado ao GC ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 200 mg/kg ($p < 0,01$) e 100 mg/kg ($p < 0,01$) de extrato de NS quando comparado ao GC.
Hadjzadeh et al., 2012 ⁴²	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/Administração de cisplatina	Ureia sérica	Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu extrato de NS e o GC.

		Creatinina sérica	Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu extrato de NS e o GC.
Farooqui <i>et al.</i> , 2017 ³²	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu óleo de NS (24,84 ± 1,905 mg/dL) quando comparado ao GC (39,45 ± 1,773 mg/dL) (p < 0,05).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu óleo de NS (0,56 ± 0,028 mg/dL) quando comparado ao GC (2,98 ± 0,14 mg/dL) (p < 0,05).
		<i>Clearance</i> da creatinina	Foi maior no grupo que recebeu óleo de NS (0,39 ± 0,02 mL/min/100g) quando comparado ao GC (0,20 ± 0,057 mL/min/100g) (p < 0,05).
		Proteinúria	Foi menor no grupo que recebeu óleo de NS (2,11 ± 0,90 mg/mmol de creatinina) quando comparado ao GC (2,96 ± 0,79 mg/mmol de creatinina) (p < 0,05).
Farooqui <i>et al.</i> , 2017 ²⁰	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 1,5 mg/kg (72,58 ± 6,47 mg/dL) de timoquinona quando comparado ao GC (111,46 ± 7,80 mg/dL) (p < 0,05).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 1,5 mg/kg (0,68 ± 0,028 mg/dL) e 3 mg/kg (0,79 ± 0,15 mg/dL) de timoquinona quando comparado ao GC (1,25 ± 0,074 mg/dL) (p < 0,05).
		Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam o óleo de NS (16,31 ± 1,72 mg/dL) e timoquinona (17,01 ±

Farooqui <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁸	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina		1,20 mg/dL) quando comparado ao GC ($24,21 \pm 1,773$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam o óleo de NS ($1,00 \pm 0,087$ mg/dL) e timoquinona ($1,13 \pm 0,05$ mg/dL) quando comparado ao GC ($1,85 \pm 0,29$ mg/dL) ($p < 0,05$).
Ali <i>et al.</i> , 2004 ³³	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de gentamicina	Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 0,5 mL/kg ($98,2 \pm 9,5$ mg/dL), 1,0 mL/kg ($31,0 \pm 3,6$ mg/dL) e 2,0 mL/kg NS ($28,4 \pm 2,9$ mg/dL) de óleo de quando comparado ao GC ($119,3 \pm 10,2$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 0,5 mL/kg ($2,77 \pm 0,04$ mg/dL), 1,0 mL/kg ($1,37 \pm 0,04$ mg/dL) e 2,0 mL/kg ($0,46 \pm 0,04$ mg/dL) de óleo de NS quando comparado ao GC ($3,17 \pm 0,34$ mg/dL) ($p < 0,05$).
Adnan Kensara, 2013 ¹⁵	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de gentamicina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona ($39,00 \pm 1,70$ mg/dL) quando comparado ao GC ($79,40 \pm 5,50$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona ($0,89 \pm 0,08$ mg/dL) quando comparado ao GC ($1,31 \pm 0,09$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 0,2 mg/kg ($48,0 \pm 2,50$ mg/dL) e 0,4 mg/kg ($46,7 \pm 1,33$

Yaman e Balikci, 2010 ³⁴	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de gentamicina	Creatinina sérica	mg/dL) de óleo de NS quando comparado ao GC (96,5 ± 9,67 mg/dL) (p < 0,05). Os níveis foram menores nos grupos que receberam 0,2 mg/kg (0,7 ± 0,03 mg/dL) e 0,4 mg/kg (0,6 ± 0,03 mg/dL) quando comparado ao GC (1,8 ± 0,06 mg/dL) (p < 0,05).
Sayed-Ahmed e Nagi, 2007 ²¹	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de gentamicina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona (8,33 ± 0,40 mmol/L) quando comparado ao GC (30,3 ± 4,1 mmol/L) (p < 0,05).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona (3,97 ± 6,18 μmol/L) quando comparado ao GC (98,88 ± 26,52 μmol/L) (p < 0,05).
Akhtar <i>et al.</i> , 2009 ⁴³	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de gentamicina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu o extrato de NS (32,4 ± 1,20 mg/dL) quando comparado ao GC (68 ± 9,8 mg/dL).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu o extrato de NS (0,8 ± 0,02 mg/dL) quando comparado ao GC (1,2 ± 0,03 mg/dL).
Omran e Ahmed, 2019 ³⁵	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de vancomicina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu o óleo de NS (59,00 ± 19,5 mg/dL) quando comparado ao GC (184,61 ± 77,1 mg/dL) (p < 0,001).

		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu o óleo de NS ($0,44 \pm 0,11$ mg/dL) quando comparado ao GC ($2,41 \pm 0,1$ mg/dL) ($p < 0,001$).
Basarslan <i>et al.</i> , 2012 ²²	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de vancomicina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona ($25,57 \pm 4,85$ mg/dL) quando comparado ao GC ($34,14 \pm 8,35$ mg/dL) ($p < 0,01$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona ($0,58 \pm 0,1$ mg/dL) quando comparado ao GC ($0,77 \pm 0,12$ mg/dL) ($p < 0,01$).
<u>Al-Gayyar <i>et al.</i>, 2016³⁶</u>	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de nitrito de sódio	Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 5 mL/kg ($42,7 \pm 3,9$ mg/dL) e 10 mL/kg ($41,1 \pm 2,7$ mg/dL) do óleo de NS quando comparado ao GC ($54,7 \pm 4,34$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 5 mL/kg ($1,4 \pm 0,12$ mg/dL) e 10 mL/kg ($1,3 \pm 0,11$ mg/dL) do óleo de NS quando comparado ao GC ($2,3 \pm 0,92$ mg/dL) ($p < 0,05$).
Elsherbiny <i>et al.</i> , 2017 ²³	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de nitrito de sódio	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 50 mg/kg de timoquinona quando comparado ao GC ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 25 mg/kg e 50 mg/kg de timoquinona quando comparado ao GC ($p < 0,05$).

Badary <i>et al.</i> , 2000 ²⁴	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de doxorubicina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona ($26,0 \pm 3,1$ mg/dL) quando comparado ao GC ($37 \pm 4,2$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Proteinúria	Foi menor no grupo que recebeu timoquinona ($20,0 \pm 0,45$ g/mg de creatinina) quando comparado ao GC ($41,0 \pm 5,0$ mg/mg de creatinina) ($p < 0,05$).
		Albuminúria	Foi menor no grupo que recebeu timoquinona ($6,4 \pm 2,0$ mg/mg de creatinina) quando comparado ao GC ($12,6 \pm 2,5$ mg/mg de creatinina) ($p < 0,05$).
Elsherbiny <i>et al.</i> , 2014 ²⁵	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de doxorubicina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona ($22,18 \pm 0,62$ mg/dL) quando comparado ao GC ($32,82 \pm 1,3$ mg/dL) ($p < 0,001$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona ($0,73 \pm 0,03$ mg/dL) quando comparado ao GC ($0,99 \pm 0,03$ mg/dL) ($p < 0,001$).
		Albuminúria	Foi menor no grupo que recebeu timoquinona ($15,9 \pm 0,29$ mg/L) quando comparado ao GC ($28,83 \pm 1,1$ mg/L) ($p < 0,001$).
Uz <i>et al.</i> , 2008 ³⁷	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de ciclosporina	Ureia sérica	Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu o óleo de NS e o GC.

		Creatinina sérica	Não houve diferença significativa entre o grupo que recebeu o óleo de NS e o GC.
<u>Canayakin et al., 2016</u> ¹⁶	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de paracetamol	Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 250 mg/kg (65,60 ± 11,57 U/L), 500 mg/kg (56,00 ± 14,52 U/L) e 1000 mg/kg (54,18 ± 8,50 U/L) de extrato de NS quando comparado ao GC (88,05 ± 25,69 U/L) (p < 0,05).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 250 mg/kg (0,64 ± 0,16 U/L), 500 mg/kg (0,57 ± 0,07 U/L) e 1000 mg/kg (0,52 ± 0,11 U/L) de extrato de NS quando comparado ao GC (0,80 ± 0,21U/L) (p < 0,05).
,Mostafa et al., 2021 ⁴⁴	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de manganês	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona (37,77± 2,29 mg/dL) quando comparado ao GC (43,68 ± 3,07 mg/dL) (p < 0,05).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona (1,55 ± 0,28 mg/dL) quando comparado ao GC (1,98 ± 0,31 mg/dL) (p < 0,05).
Jalili et al., 2017 ²⁶	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de morfina	Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 4,5 mg/kg, 9 mg/kg e 18 mg/kg de timoquinona quando comparado ao GC (p < 0,05).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 4,5 mg/kg, 9 mg/kg e 18 mg/kg de timoquinona quando comparado ao GC (p < 0,05).

Jaswal <i>et al.</i> , 2022 ⁴⁵	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de medicamentos anti-tuberculose*	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu extrato de NS ($18,8 \pm 1,03$ mg/dL) quando comparado ao GC ($29,2 \pm 1,61$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu extrato de NS ($0,63 \pm 0,03$ mg/dL) quando comparado ao GC ($0,93 \pm 0,05$ mg/dL) ($p < 0,05$).
Asif e Malik, 2017 ⁴⁶	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de ácido acetilsalicílico	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu extrato de NS ($38,37 \pm 5,82$ mg/dL) quando comparado aos GCs ($45,25 \pm 4,92$ mg/dL) e ($44,62 \pm 4,86$ mg/dL) ($p = 0,049$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu extrato de NS ($0,51 \pm 0,13$ mg/dL) quando comparado aos GCs ($0,80 \pm 0,07$ mg/dL) e ($0,63 \pm 0,09$ mg/dL) ($p < 0,01$).
Mohebbati <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁷	Lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de propiltiouracil	Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 200 mg/kg ($p < 0,05$) e 400 mg/kg ($p < 0,001$) de extrato de NS quando comparado ao GC.
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 400 mg/kg de extrato de NS quando comparado ao GC ($p < 0,05$).
Al-Trad <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁹	Doença renal do diabetes/ Administração de estreptozotocina	Albuminúria	Foi menor nos grupos que receberam timoquinona e óleo de NS quando comparado ao GC ($p < 0,05$).

Omran, 2014 ²⁷	Doença renal do diabetes/ Administração de estreptozotocina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 50 mg/kg (23 mg/dL) de timoquinona quando comparado ao GC (27 mg/dL) (p < 0,05).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu 50 mg/kg (0,9 mg/dL) de timoquinona quando comparado ao GC (1,8 mg/dL) (p < 0,05).
Raish <i>et al.</i> ,2017 ²⁸	Doença renal do diabetes/ Administração de estreptozotocina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona quando comparado ao GC (p < 0,05).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona quando comparado ao GC (p < 0,05).
Kanter, 2009 ²⁹	Doença renal do diabetes/ Administração de estreptozotocina	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona (37 ± 1,36 mg/dL) quando comparado ao GC (45 ± 2,22 mg/dL) (p < 0,05).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona (0,59 ± 0,04 mg/dL) quando comparado ao GC (0,71 ± 0,05 mg/dL) (p < 0,05).
Yusuksawad e Chaiyabutr, 2012 ³⁸	Doença renal do diabetes/ Administração de estreptozotocina	Taxa de filtração glomerular	Foi maior no grupo que recebeu o óleo de NS quando comparado ao GC (p < 0,01).

Bayrak <i>et al.</i> , 2008 ³⁹	Lesão renal aguda/ Isquemia/reperfusão do rim	Ureia sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 0,3 mL ($55 \pm 10,04$ mg/dL) ($p < 0,01$) e 0,6 mL ($62,73 \pm 11,08$ mg/dL) ($p < 0,05$) de óleo de NS quando comparado ao GC (71 ± 14 mg/dL).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores nos grupos que receberam 0,3 mL ($1,27 \pm 0,4$ mg/dL) ($p < 0,01$) e 0,6 mL ($1,45 \pm 0,2$ mg/dL) ($p < 0,05$) de óleo de NS quando comparado ao GC ($1,77 \pm 0,47$ mg/dL).
Yildiz <i>et al.</i> , 2010 ⁴⁰	Lesão renal aguda/ Isquemia/reperfusão do rim	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu o óleo de NS ($41,5 \pm 3,39$ mg/dL) quando comparado ao GC ($48,6 \pm 6,35$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu o óleo de NS ($0,56 \pm 0,05$ mg/dL) quando comparado ao GC ($0,71 \pm 0,12$ mg/dL) ($p < 0,05$).
Hammad e Lubbad, 2016 ³⁰	Lesão renal aguda/ Isquemia/reperfusão do rim	Taxa de filtração glomerular	Diminuiu menos no grupo que recebeu timoquinona quando comparado ao GC.
Mousavi, 2015 ⁵¹	Lesão renal aguda/ Isquemia/reperfusão do rim	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu o pó de NS 1% ($102,66 \pm 7,32$ mg/dL) ($p < 0,05$) e 2% ($72,64 \pm 4,3$ mg/dL) ($p < 0,01$) quando comparado ao GC ($142,95 \pm 12,75$ mg/dL).

		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu o pó de NS 1% ($2,84 \pm 0,11$ mg/dL) ($p < 0,05$) e 2% ($1,95 \pm 0,08$ mg/dL) ($p < 0,01$) quando comparado ao GC ($4,23 \pm 0,21$ mg/dL).
Guo <i>et al.</i> , 2020 ³¹	Lesão renal aguda/ Sepsis induzida pelo método de ligadura e punção cecal	Ureia sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona ($66,19 \pm 4,36$ mg/dL) quando comparado com o GC ($107,62 \pm 5,61$ mg/dL) ($p < 0,05$).
		Creatinina sérica	Os níveis foram menores no grupo que recebeu timoquinona ($63,28 \pm 7,87$ mmol/mL) quando comparado com o GC ($156,87 \pm 11,57$ mmol/mL) ($p < 0,05$).

Fonte: Elaborado pelas autoras.

NS = *Nigella sativa*, GC = grupo controle, *isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambuto

As características dos estudos pré-clínicos que avaliaram o efeito nefroprotetor da *Nigella sativa* e que foram incluídos nesta revisão sistemática estão apresentadas na Tabela 1. Estes estudos foram publicados entre os anos 2000 e 2022. As doses utilizadas dos componentes da *Nigella sativa* variaram de 0,5 a 1000 mg/kg de timoquinona e extrato, de 0,5 a 10 mL/kg de óleo e 0,5 a 2% de pó. A duração do tratamento variou entre um e noventa dias e os tamanhos do grupo intervenção variou de cinco a trinta animais e do grupo controle de cinco a vinte animais.

Os componentes da planta *Nigella sativa* utilizados variaram entre os artigos analisados, sendo que em 13 estudos^{15,20-31} (38,24%) utilizaram a timoquinona; 9 estudos³²⁻³⁷ (26,47%) utilizaram o óleo; 8 estudos^{16,41-47} (23,53%) utilizaram o extrato; 2 estudos^{48,49} (5,9%) utilizaram a timoquinona e o óleo; 1 estudo⁵⁰ (2,94%) utilizou o óleo e o extrato; e 1 estudo⁵¹ (2,94%) utilizou o pó.

As vias de administração utilizadas foram: oral em 18 estudos^{20,21,24,25,27,28,33,35,37,38,41,42,45,46,47,48,49,51} (52,94%); gavagem em 11 estudos^{15,16,23,29,30,31,32,36,39,44,50} (32,35%); intraperitonal em 4 estudos^{22,26,34,40} (11,76%); intramuscular em 1 estudo⁴³ (2,94%).

Com relação aos tipos de animais utilizados nos estudos, 915,^{21,22,24,29,34,37,39,41} (26,47%) empregaram ratos machos albinos Wistar; 620,^{30,32,33,48,51} (17,65%) ratos machos Wistar; 423,^{25,36,38} (11,76%) ratos machos Sprague-Dawley; 335,^{42,44} (8,82%) ratos machos albinos; 216,⁴⁵ (5,9%) ratos fêmeas albinas Wistar; 226,³¹ (5,9%) camundongos machos BALB/c; 128 (2,94%) ratos Wistar; 140 (2,94%) ratos albinos Wistar; 127 (2,94%) ratos machos adultos; 149 (2,94%) ratos fêmeas Wistar; 147 (2,94%) ratas prenhas Wistar; 146 (2,94%) ratos fêmeas albinas; 150 (2,94%) ratos Sprague-Dawley; 143 (2,94%) coelhos.

Na Tabela 2 estão apresentados o modelo animal de nefropatia, os marcadores bioquímicos utilizados para avaliação do efeito nefroprotetor e os resultados dos estudos pré-clínicos incluídos nesta revisão sistemática. Os principais resultados dos estudos clínicos e pré-clínicos incluídos na revisão sistemática estão resumidos na Figura 2.

2 ensaios clínicos		34 ensaios pré-clínicos						
DRD (n = 1)	DRC (n = 1)	DRD (n = 5)	Nefropatia induzida por cisplatina (n = 6)	Nefropatia induzida por gentamicina (n = 4)	LRA induzida por isquemia/reperfusão (n = 4)	Nefropatia induzida por doxorubicina (n = 2)	Nefropatia induzida por vancomicina (n = 2)	Nefropatia induzida por outros medicamentos* ou sepse (n = 9)
↓ creatinina (n = 1)	↓ creatinina (n = 1)	↓ creatinina (n = 3)	↓ creatinina (n = 5)	↓ creatinina (n = 4)	↓ creatinina (n = 4)	↓ creatinina (n = 2)	↓ creatinina (n = 2)	↓ creatinina (n = 8)
↓ ureia (n = 1)	↓ ureia (n = 1)	↓ ureia (n = 3)	↓ ureia (n = 5)	↓ ureia (n = 4)	↓ ureia (n = 4)	↓ ureia (n = 2)	↓ ureia (n = 2)	↓ ureia (n = 8)
↓ proteinúria (n = 1)	↓ proteinúria (n = 1)		↓ proteinúria (n = 1)			↓ proteinúria (n = 1)		
		↓ albuminúria (n = 1)	↓ albuminúria (n = 1)			↓ albuminúria (n = 1)		
↑ TFG (n = 1)								

Figura 2. Resumo dos principais resultados dos estudos clínicos e pré-clínicos incluídos na revisão sistemática.

DRC = doença renal crônica, DRD = doença renal do diabetes, LRA = lesão renal aguda, TFG = taxa de filtração glomerular. *Outros medicamentos: nitrito de sódio, ciclosporina, paracetamol, manganês, morfina, fármacos anti-tuberculose, ácido acetilsalicílico, propiltiouracil.

O modelo animal de nefropatia mais utilizado nos estudos foi a lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico^{15,16,20,21,22,23,24,25,26,32,33,34,35,36,37,41,42,43,44,45,46,47,48,50} (n=24 70,59%). Dentre esses estudos, o método de indução da nefropatia mais utilizado foi a administração de cisplatina^{20,32,41,42,48,50} (n=6 25%); seguido da administração de gentamicina^{15,21,33,34,43} (n=5 20,83%); vancomicina^{22,35} (n=2 8,33%); nitrito de sódio^{23,36} (n=2 8,33%); doxorubicina^{24,25} (n=2 8,33%); ciclosporina³⁷ (n=1 4,17%); paracetamol¹⁶ (n=1 4,17%); manganês⁴⁴ (n=1 4,17%); morfina²⁶ (n=1 4,17%); medicamentos anti-tuberculose⁴⁵ (n=1 4,17%); ácido acetilsalicílico⁴⁶ (n=1 4,17%); e propiltiouracil⁴⁷ (n=1 4,17%).

Outros modelos animais de nefropatia utilizados foram a doença renal do diabetes induzida pela administração de estreptozotocina^{27,28,29,38,49} (n=5 14,71%) e a lesão renal aguda^{30,31,39,40,51} (n=5 14,71%), a qual foi induzida por isquemia/reperfusão do rim em 4 estudos^{30,39,40,51} (80%), e por sepse induzida pelo método de ligadura e punção cecal em 1 estudo³¹(20%).

Dos vinte e quatro estudos que utilizaram o modelo animal de lesão renal induzida por medicamento nefrotóxico^{15,16,20,21,22,23,24,25,26,32,33,34,35,36,37,41,42,43,44,45,46,47,48,50} (70,59%), todos avaliaram os níveis séricos de ureia e creatinina, e dentre eles, vinte e dois^{15,16,20,21,22,23,24,25,26,32,33,34,35,36,41,43,44,45,46,47,48,50} (91,67%), observaram que os níveis de ureia e de creatinina reduziram após o tratamento e dois^{37,42} (8,33%), não encontraram diferenças significativas nos níveis de ureia e creatinina após o tratamento com *Nigella sativa*. Dois

estudos^{24,25} (8,33%) avaliaram a albuminúria e dois estudos^{24,32} (8,33%) avaliaram a proteinúria e todos observaram que os níveis destes marcadores foram menores nos grupos que receberam o tratamento. Um estudo³² (4,17%) avaliou o clearance da creatinina e verificou que este foi maior no grupo que recebeu o tratamento com *Nigella sativa*.

Dos cinco estudos que utilizaram o modelo animal doença renal do diabetes^{27,28,29,38,49} (14,71%), três^{27,28,29} (60%) avaliaram os níveis séricos de ureia e creatinina e observaram que os níveis de ambos reduziram após o tratamento com *Nigella sativa*. Um estudo⁴⁹ (20%) avaliou a albuminúria e observou que a mesma foi menor nos grupos que receberam o tratamento. Um estudo³⁸ (20%) avaliou a taxa de filtração glomerular e verificou que esta foi maior no grupo que recebeu o tratamento.

Dos cinco estudos que utilizaram o modelo animal lesão renal aguda^{30,31,39,40,51} (14,71%), quatro^{31,39,40,51} (80%) avaliaram os níveis séricos de ureia e creatinina e observaram que os níveis de ambos reduziram após o tratamento com *Nigella sativa*. Um estudo³⁰ (20%) avaliou a taxa de filtração glomerular e observou que esta foi maior no grupo que recebeu o tratamento.

Os resultados das meta-análises dos estudos pré-clínicos estão apresentados nas Figuras 3, 4 e 5.

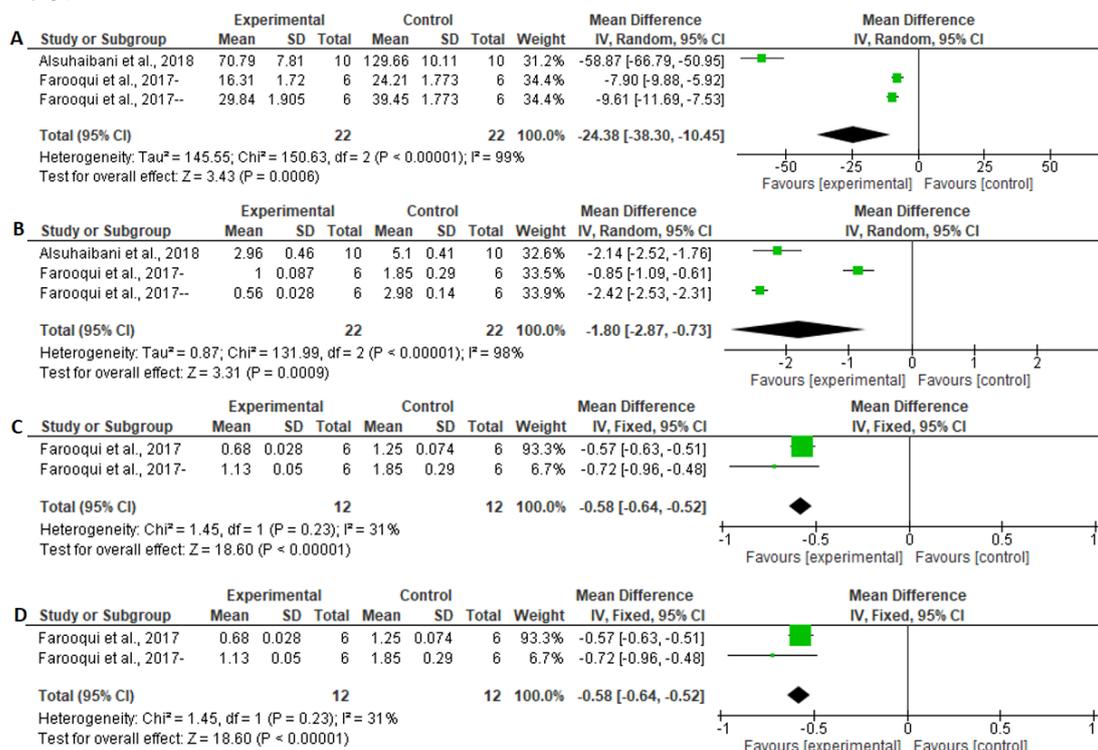


Figura 3. Meta-análises dos estudos pré-clínicos que utilizaram o modelo animal de nefropatia induzida por cisplatina (A - Estudos que avaliaram o efeito do óleo de Nigella sativa nos níveis séricos de ureia. B - Estudos que avaliaram o efeito do óleo de Nigella sativa nos níveis séricos de creatinina. C - Estudos que avaliaram o efeito da timoquinona de Nigella sativa nos níveis séricos de ureia. D - Estudos que avaliaram o efeito da timoquinona de Nigella sativa nos níveis séricos de creatinina).

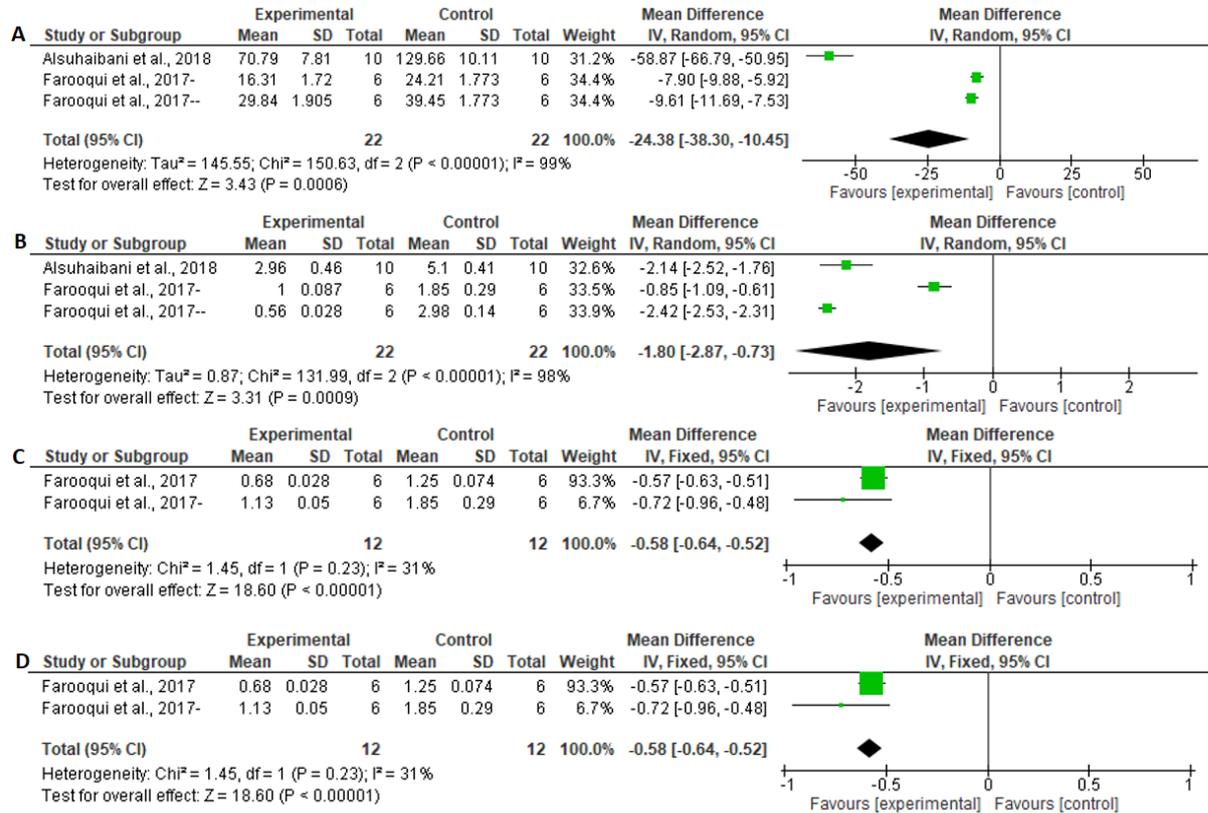


Figura 4. Meta-análises dos estudos pré-clínicos que utilizaram o modelo animal de nefropatia induzida por gentamicina (A - Estudos que avaliaram o efeito do óleo de Nigella sativa nos níveis séricos de ureia. B - Estudos que avaliaram o efeito do óleo de Nigella sativa nos níveis séricos de creatinina. C - Estudos que avaliaram o efeito da timoquinona de Nigella sativa nos níveis séricos de ureia. D - Estudos que avaliaram o efeito da timoquinona de Nigella sativa nos níveis séricos de creatinina).

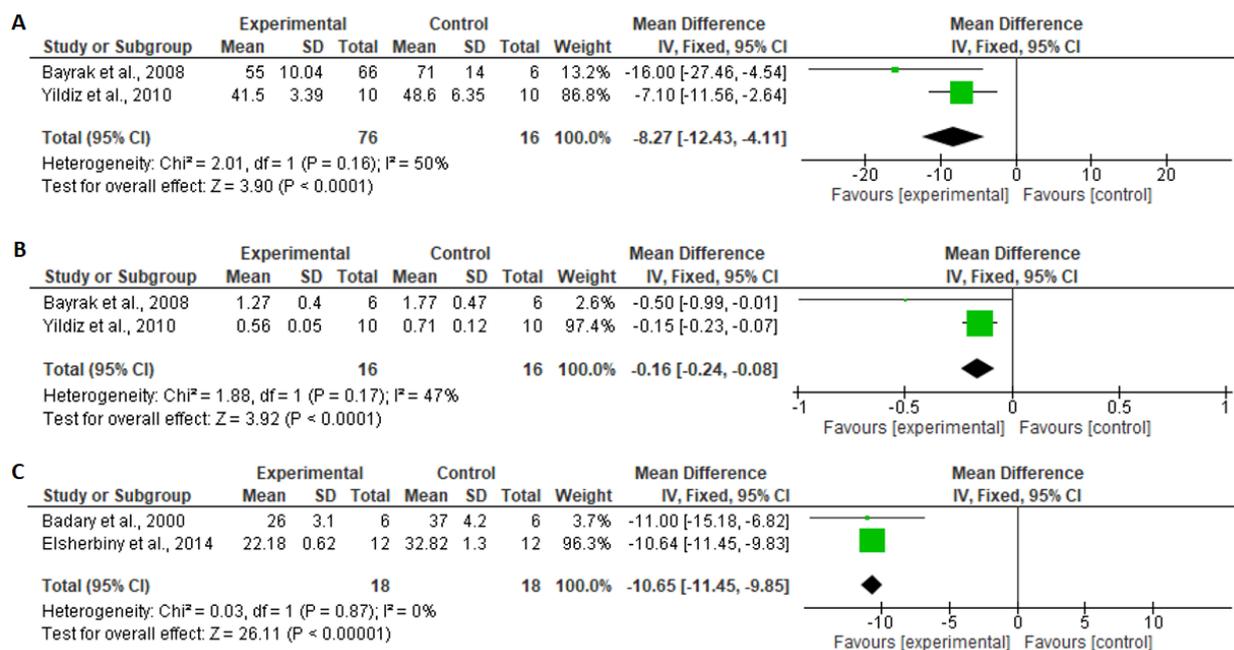


Figura 5. Meta-análises dos estudos pré-clínicos que utilizaram os modelos animais de lesão renal induzida por isquemia/reperfusão (A - Estudos que avaliaram o efeito do óleo de *Nigella sativa* nos níveis séricos de ureia. B - Estudos que avaliaram o efeito do óleo de *Nigella sativa* nos níveis séricos de creatinina.) e nefropatia induzida por doxorubicina (C - Estudos que avaliaram o efeito da timoquinona de *Nigella sativa* nos níveis séricos de ureia).

Quatro estudos^{20,32,48,50} incluídos nas meta-análises utilizaram o modelo animal de nefropatia induzida pela cisplatina. Dentre estes, três^{32,48,50} avaliaram o efeito do óleo da *Nigella sativa* nos níveis séricos de creatinina e ureia e dois^{20,48} analisaram o efeito da timoquinona nos níveis séricos de creatinina e ureia. Estas meta-análises demonstraram que o tratamento com o óleo da *Nigella sativa* reduziu significativamente os níveis séricos de ureia (-24,38 mg/dL [-38,30 mg/dL, -10,45 mg/dL] e p = 0,0006) e de creatinina (-1,80 mg/dL [-2,87 mg/dL, -0,73 mg/dL] e p = 0,0009), e que o tratamento com a timoquinona reduziu significativamente os níveis séricos de creatinina (-0,58 mg/dL [-0,64 mg/dL, -0,62 mg/dL] e p < 0,00001), mas não de ureia (-22,78 mg/dL [-53,82 mg/dL, 8,26 mg/dL] e p = 0,15) nos animais com nefropatia induzida pela cisplatina.

Quatro estudos^{15,21,33,34} incluídos nas meta-análises utilizaram o modelo animal de nefropatia induzida pela gentamicina. Dentre estes, dois^{33,34} avaliaram o efeito do óleo da *Nigella sativa* nos níveis séricos de creatinina e ureia e dois^{15,21} analisaram o efeito da timoquinona nos níveis séricos de creatinina e ureia. Estas meta-análises demonstraram que o tratamento com o óleo da *Nigella sativa* reduziu significativamente os níveis séricos de ureia (-70,32 mg/dL [-110,59 mg/dL, -30,04 mg/dL] e p = 0,0006) e de creatinina (-1,95 mg/dL [-3,43 mg/dL, -0,47 mg/dL] e p = 0,010), e que o tratamento com a timoquinona reduziu

significativamente os níveis séricos de ureia (-85,86 mg/dL [-175,58 mg/dL, -3,86 mg/dL] e $p = 0,06$) e de creatinina (-0,74 mg/dL [-1,38 mg/dL, -0,10 mg/dL] e $p = 0,02$) nos animais com nefropatia induzida pela gentamicina.

Dois estudos^{39,40} incluídos nas meta-análises avaliaram o efeito do óleo da *Nigella sativa* nos níveis séricos de creatinina e ureia de animais com lesão renal induzida por isquemia/reperfusão. Estas meta-análises demonstraram que o tratamento com o óleo da *Nigella sativa* reduziu significativamente os níveis séricos de ureia (-8,27 mg/dL [-12,43 mg/dL, -4,11 mg/dL] e $p < 0,0001$) e de creatinina (-0,16 mg/dL [-0,24 mg/dL, -0,08 mg/dL] e $p < 0,0001$), nos animais com lesão renal induzida por isquemia/reperfusão.

Dois estudos^{24,25} incluídos nas meta-análises avaliaram o efeito da timoquinona nos níveis séricos de ureia de animais com nefropatia induzida pela doxorubicina. Esta meta-análise demonstrou que o tratamento com a timoquinona reduziu significativamente os níveis séricos de ureia (-10,65 mg/dL [-11,45 mg/dL, -9,85 mg/dL] e $p < 0,00001$) nos animais com nefropatia induzida pela doxorubicina.

A Figura 6 apresenta as meta-análises realizadas com os dois ensaios clínicos^{11,12} que avaliaram pacientes com doença renal crônica. Estas demonstraram que o tratamento com o óleo da *Nigella sativa* reduziu significativamente os níveis séricos de ureia (-10,03 mg/dL [-15,99 mg/dL, -4,07 mg/dL] e $p = 0,0010$), de creatinina (-0,68 mg/dL [-1,0 mg/dL, -0,35 mg/dL] e $p < 0,0001$) e de proteinúria (-0,52 mg/dL [-0,76 mg/dL, -0,27 mg/dL] e $p < 0,0001$) e aumentou significativamente a taxa de filtração glomerular (9,98 mg/dL [5,71 mg/dL, 14,25 mg/dL] e $p < 0,00001$) dos pacientes com doença renal crônica.

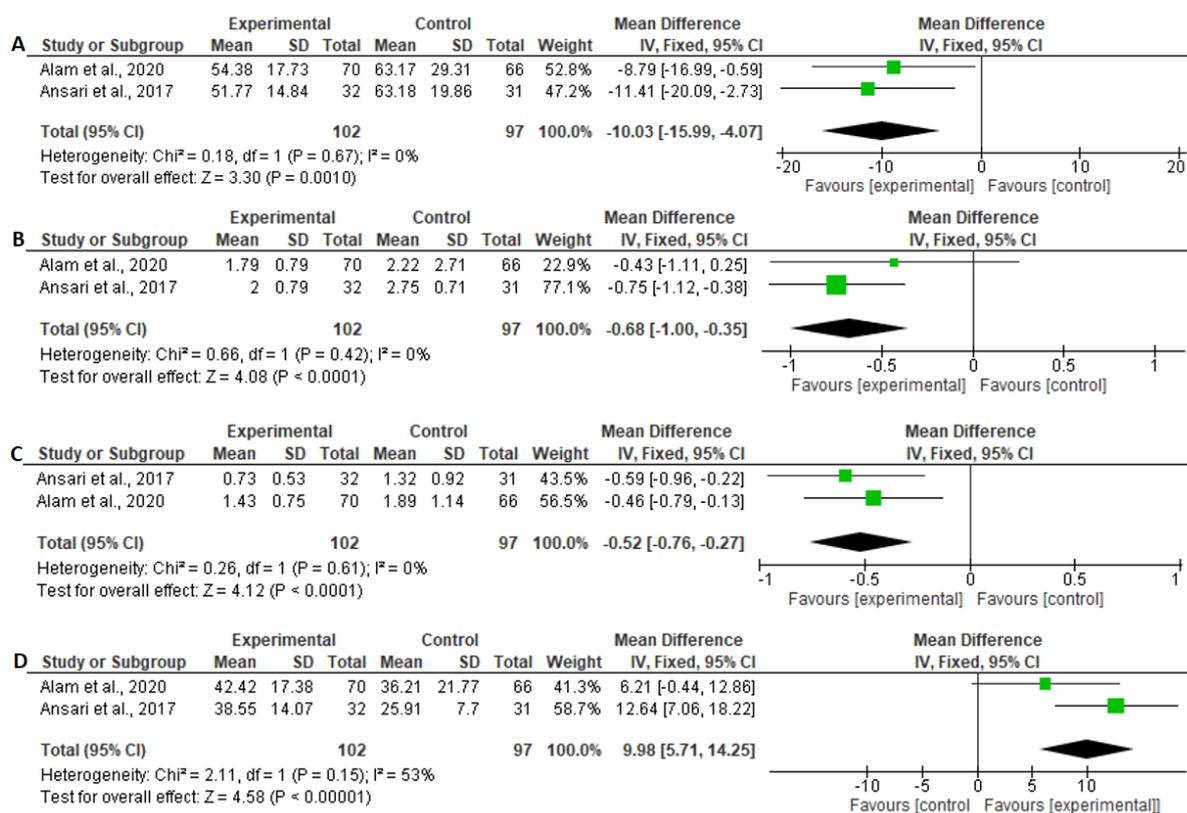


Figura 6. Meta-análises dos ensaios clínicos que avaliaram pacientes com doença renal crônica (A - Ensaios clínicos que avaliaram o efeito do óleo de Nigella sativa nos níveis séricos de ureia. B - Ensaios clínicos que avaliaram o efeito do óleo de Nigella sativa nos níveis séricos de creatinina. C - Ensaios clínicos que avaliaram o efeito do óleo de Nigella sativa na proteinúria. D - Ensaios clínicos que avaliaram o efeito do óleo de Nigella sativa na taxa de filtração glomerular).

Na Tabela 3 estão apresentados os resultados para a qualidade metodológica dos estudos clínicos avaliados por meio da ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool e na Tabela 4 estão apresentados os resultados para a qualidade metodológica dos estudos pré-clínicos avaliados por meio da escala SYRCLE.

Tabela 3. Avaliação da qualidade dos estudos clínicos de acordo com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool*.

Auto r, ano	Viés de Seleção	Viés de Performan ce	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outras fontes de vieses	
	Geração da sequência de randomiza ção	Sigilo da alocaç ão	Mascaramen to (cegamento) de participant es e equipe	Mascaramen to (cegamento) na avaliação de desfecho	Dados incomple tos de desfecho s	Relato seletivo de desfechos	Conflit o de interes ses entre

	os autores						
<u>Alam et al., 2020</u> ¹¹	B	B	B	B	A	B	B
Ansa ri et al., 2017 ¹²	B	B	B	B	A	B	B

Fonte: Elaborado pelas autoras.

B – baixo risco de viés; A – alto risco de viés.

Tabela 4. Avaliação da qualidade dos estudos pré-clínicos de acordo com a ferramenta SYRCLE.

Autor, ano	Viés de Seleção			Viés de Perfomance		Viés de Detecção		Viés de Atrito	Viés de Relato	Outras Fontes De Viés
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alsuhaibani, 2018 ⁵⁰	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
<u>Hosseinian et al., 2016</u> ⁴¹	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Hadjzadeh et al., 2012 ⁴²	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Farooqui et al., 2017 ³²	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Farooqui et al., 2017 ²⁰	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Farooqui et al., 2017 ⁴⁸	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Ali et al., 2004 ³³	B	B	A	A	A	A	A	B	B	?
Adnan Kensara, 2013 ¹⁵	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Yaman e Balikci, 2010 ³⁴	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Sayed-Ahmed e Nagi, 2007 ²¹	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Akhtar et al., 2009 ⁴³	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Omran e Ahmed, 2019 ³⁵	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Basarslan et al., 2012 ²²	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Al-Gayyar et al., 2016 ³⁶	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Elsherbiny et al., 2017 ²³	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Badary et al., 2000 ²⁴	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?

Elsherbiny <i>et al.</i> , 2014 ²⁵	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Uz <i>et al.</i> , 2008 ³⁷	A	B	A	A	A	A	A	B	B	?
<u>Canayakin <i>et al.</i>, 2016¹⁶</u>	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Mostafa <i>et al.</i> , 2021 ⁴⁴	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Jalili <i>et al.</i> , 2017 ²⁶	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Jaswal <i>et al.</i> , 2022 ⁴⁵	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Asif e Malik, 2017 ⁴⁶	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Mohebbati <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁷	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Al-Trad <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁹	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Omran, 2014 ²⁷	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Raish <i>et al.</i> , 2017 ²⁸	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Kanter, 2009 ²⁹	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Yusuksawad e Chaiyabutr, 2012 ³⁸	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Bayrak <i>et al.</i> , 2008 ³⁹	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Yildiz <i>et al.</i> , 2010 ⁴⁰	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Hammad e Lubbad, 2016 ³⁰	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Mousavi, 2015 ⁵¹	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Guo <i>et al.</i> , 2020 ³¹	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B

Fonte: Elaborado pelas autoras.

B – Baixo risco de viés; A – alto risco de viés; ? – risco de viés incerto Fonte: Hooijmans *et al.*, 2014¹⁹.
1-Série de alocação: Distribuição de forma aleatória dos grupos controle e intervenção (que receberam a *Nigella sativa*) em dezoito artigos e em dezesseis não foi informado se a distribuição dos grupos controle e intervenção foi feita de forma aleatória; 2- Característica de base: Tanto o grupo intervenção quanto o grupo controle manifestaram nefropatia em todos os artigos; 3- Ocultamento da alocação: Não foi informado em nenhum artigo se ocorreu ocultamento na denominação dos grupos controle e intervenção; 4- Alojamento aleatório: A distribuição dos grupos controle e intervenção aconteceu de modo aleatório entre os alojamentos e eles foram submetidos às mesmas condições em trinta e dois artigos. Apenas dois não informaram sobre as condições de alojamento; 5- Cegamento: Não foi descrito em nenhum artigo se houve conhecimento do pesquisador em relação a quais animais recebiam *Nigella sativa* ou placebo; 6- Avaliação aleatória do desfecho: Não foi relatado em nenhum artigo se a análise do desfecho dos grupos controle e intervenção foi feita aleatoriamente; 7- Cegamento: Não foi relatado em nenhum artigo se os pesquisadores sabiam quais animais tinham recebido *Nigella sativa* ou placebo na avaliação do desfecho; 8- Resultado do desfecho incompleto: Em todos os artigos o desfecho apresentou o mesmo número de animais presentes no início do estudo; 9- Relato seletivo do desfecho: Não houve relato seletivo de desfecho para resultados que foram significativos em nenhum artigo porque foram descritos todos os resultados; 10- Outras fontes de viés: Alguns artigos não relataram se há ou não conflito de interesse entre os autores.

DISCUSSÃO

O efeito nefroprotetor da *Nigella sativa* foi observado nos dois ensaios clínicos e em 32 dos 34 estudos pré-clínicos incluídos nesta revisão sistemática. Os resultados das meta-análises confirmaram que o emprego da *Nigella sativa* promove melhoras significativas dos parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal em pacientes com DRC e em modelos animais de nefropatia induzida por cisplatina, gentamicina, doxorubicina e isquemia/reperfusão.

Os cinco estudos pré-clínicos que utilizaram o modelo animal de doença renal do diabetes, a qual consiste em uma das principais causas de DRC, verificaram que a *Nigella sativa* promoveu melhora dos parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal^{27,28,29,38,49}. Além disso, ambos os ensaios clínicos incluídos nesta revisão sistemática demonstraram o efeito nefroprotetor do óleo de *Nigella sativa*, o qual causou diminuição da proteinúria e dos níveis séricos de ureia e creatinina, e o aumento da taxa de filtração glomerular nos pacientes com DRC, e as meta-análises corroboraram este efeito benéfico^{11,12}.

O diabetes mellitus é caracterizado pela hiperglicemia, a qual está associada à produção de produtos finais de glicação avançada (AGEs)⁵², que promove a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de citocinas inflamatórias, que causam lesão renal⁵³. A *Nigella sativa* é considerada uma opção promissora para o tratamento da doença renal do diabetes, devido à sua propriedade hipoglicemiante, o que resulta em redução da produção dos AGEs e, conseqüentemente, do estresse oxidativo e do estado inflamatório nos rins⁵². Uma revisão sistemática verificou que a *Nigella sativa* reduziu significativamente a glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, hemoglobina glicada e resistência à insulina, enquanto aumentou a insulina sérica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, demonstrando seu efeito hipoglicemiante⁵⁴.

O estresse oxidativo e a inflamação são os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da DRC. A timoquinona, principal constituinte químico da *Nigella sativa*, possui efeitos antioxidante e anti-inflamatório comprovados, os quais contribuem para seu efeito nefroprotetor². A *Nigella sativa* promove a regulação positiva de enzimas e moléculas antioxidantes, como glutatona peroxidase (GPx), glutatona redutase (GR), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona (GSH), e a subsequente redução dos níveis de EROs e Malondialdeído (MDA), diminuindo o estresse oxidativo nos rins. A *Nigella sativa* ainda reduz a inflamação ao inibir a 5-lipoxigenase (5-LOX) e a leucotrieno C4 sintase (LTC4S), que são enzimas responsáveis por gerar leucotrienos e prostaglandinas, que são

mediadores do processo inflamatório. Além disso, a *Nigella sativa* diminui os níveis das citocinas inflamatórias fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6), que podem induzir a apoptose e a morte celular por necrose nos rins⁵⁵.

A nefrotoxicidade induzida por medicamentos é uma das causas mais comuns de lesão renal⁵⁵. Grande parte dos medicamentos apresenta a toxicidade relacionada à geração de EROs e à peroxidação lipídica¹⁶. A cisplatina é utilizada no tratamento de vários tipos de câncer e é uma das causas mais frequentes de nefrotoxicidade quando administrada em doses mais elevadas. Ela induz a lesão renal ao gerar EROs, que causam disfunção mitocondrial, danos ao DNA e morte celular necrótica⁵⁰. Dentre os seis estudos incluídos nesta revisão sistemática que avaliaram o modelo animal de nefropatia induzida pela cisplatina, cinco verificaram que a *Nigella sativa* apresenta efeito nefroprotetor^{20,32,41,48,50}. As meta-análises ainda demonstraram que o óleo de *Nigella sativa* promoveu a redução dos níveis séricos de creatinina e ureia e que a timoquinona reduziu os níveis séricos de creatinina neste modelo animal. Apesar de não ter sido observada uma redução significativa nos níveis séricos de ureia pelo emprego da timoquinona na meta-análise, ambos os estudos incluídos nesta revisão verificaram que a *Nigella sativa* promoveu uma redução significativa dos níveis séricos de ureia, sugerindo que o resultado da meta-análise possa ser decorrente da grande heterogeneidade apresentada por estes dois estudos. Devido às ações antioxidante, antiinflamatória e citoprotetora da *Nigella sativa*, esta é capaz de prevenir a nefrotoxicidade induzida por cisplatina⁵⁰.

A gentamicina, a vancomicina e a ciclosporina são antibióticos utilizados no tratamento de várias infecções graves, porém o uso clínico é limitado pelo seu potencial nefrotóxico, podendo causar insuficiência renal aguda através dos mecanismos da peroxidação lipídica e do estresse oxidativo com geração de EROs^{15,35}. Os cinco estudos incluídos nesta revisão sistemática que avaliaram o modelo animal de nefropatia induzida pela gentamicina e os dois que avaliaram a nefropatia induzida pela vancomicina verificaram que a *Nigella sativa* reduziu os níveis séricos de creatinina e ureia. As meta-análises confirmaram a redução dos níveis séricos de creatinina e ureia pelo óleo de *Nigella sativa* e pela timoquinona neste modelo animal. Contudo, o único estudo que avaliou o modelo animal de nefropatia induzida pela ciclosporina não verificou diferença significativa entre o grupo que recebeu a *Nigella sativa* e o grupo controle. A peroxidação lipídica e o estresse oxidativo são os principais causadores dos danos renais induzidos pela administração de gentamicina e vancomicina. O tratamento com timoquinona evitou esses efeitos, inibindo a peroxidação lipídica, diminuindo o estresse oxidativo celular e estimulando a capacidade antioxidante. Sendo assim, a *Nigella sativa*

previne o desenvolvimento da nefrotoxicidade induzida por gentamicina e vancomicina, devido a seus efeitos antioxidantes^{15,35}.

O estudo de Canayakin¹⁶ demonstrou que o extrato de *Nigella sativa* desempenha um papel importante na nefrotoxicidade induzida por paracetamol, que é um dos analgésicos mais utilizados em todo o mundo e é disponibilizado sem receita médica. Em casos de overdose, os estoques de GSH são esgotados e um rápido aumento na concentração de N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI) causa necrose tecidual. Neste estudo foi verificado que a administração da planta diminui significativamente os níveis séricos de ureia e creatinina¹⁶.

O nitrito de sódio é usado clinicamente como vasodilatador, broncodilatador e para tratamento de envenenamento por cianeto. No entanto, níveis elevados têm efeitos tóxicos em vários órgãos, incluindo os rins, resultando em nefrotoxicidade causada pelo estresse oxidativo. O efeito antioxidante da timoquinona pode atenuar os danos causados pelo nitrito de sódio no rim²³. Dois estudos incluídos nesta revisão sistemática demonstraram os efeitos nefroprotetores da *Nigella sativa* na lesão renal induzida pelo nitrito de sódio em animais, diminuindo os níveis séricos de ureia e creatinina^{23,36}.

A capacidade antioxidante da *Nigella sativa* também foi importante para atenuar as lesões renais induzidas pela administração de doxorubicina^{24,25}, manganês⁴⁴, morfina²⁶, medicamentos antituberculose⁴⁵, ácido acetilsalicílico⁴⁶ e propiltiouracil⁴⁷, reduzindo os marcadores bioquímicos de avaliação da função renal. O efeito nefroprotetor da *Nigella sativa* no modelo animal de nefropatia induzida pela doxorubicina ainda foi corroborado pela meta-análise.

A lesão renal induzida por isquemia-reperfusão também é uma causa conhecida de lesão renal aguda. O pré-tratamento com *Nigella sativa* possui um efeito protetor contra os danos renais ao inibir a apoptose e a proliferação celular⁵⁵. O rim sofre inúmeras alterações fisiopatológicas, como inflamação, regeneração, apoptose e fibrose intersticial. O seu comprometimento causado pela isquemia induz o estresse oxidativo, resultando no aumento da resposta inflamatória sistêmica prolongada e morte de células renais. Enquanto a reperfusão pode se manifestar como necrose tubular aguda^{30,51}. Os quatro estudos incluídos nesta revisão sistemática que utilizaram o modelo animal de isquemia/reperfusão demonstraram os efeitos nefroprotetores da *Nigella sativa*, a qual promoveu diminuição dos níveis séricos de ureia e creatinina^{39,40,51} e aumento da taxa de filtração glomerular³⁰. O efeito nefroprotetor do óleo de

Nigella sativa no modelo animal de isquemia/reperfusão ainda foi confirmado pela meta-análise.

O crescente interesse na utilização de plantas medicinais no tratamento de doenças traz consigo a questão de sua segurança. A *Nigella sativa* possui baixa toxicidade, não apresentando efeitos nefrotóxicos e nem hepatotóxicos⁵⁶. Os dois ensaios clínicos^{11,12} incluídos nesta revisão sistemática verificaram apenas a ocorrência de alguns efeitos adversos leves em alguns pacientes, tais como náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dores abdominais, sede excessiva, fraqueza, dores musculares e articulares, dores de cabeça, erupções cutâneas e alteração do paladar¹². Deste modo, a segurança da *Nigella sativa* reforça ainda mais seu potencial terapêutico como adjuvante no tratamento da DRC e na atenuação da lesão renal induzida por medicamentos.

A grande variação entre os estudos com relação ao componente da planta utilizado, modelo animal de nefropatia, dose administrada, tipo de animal e tamanho amostral consiste em uma limitação desta revisão sistemática e pode justificar o resultado divergente encontrado por dois^{37,42} estudos, os quais não verificaram diferença significativa entre os grupos com relação aos marcadores bioquímicos de avaliação da função renal. Além disso, os resultados das meta-análises devem ser interpretados com cautela, visto que poucos estudos foram incluídos nas mesmas e algumas das meta-análises realizadas com estudos pré-clínicos apresentaram grande heterogeneidade. Outra limitação consiste no fato de que vários estudos pré-clínicos apresentaram alto risco de viés em alguns critérios da avaliação de qualidade, apesar de que este alto risco de viés não desvaloriza os resultados, já que o cegamento não é comum em ensaios pré-clínicos. Por outro lado, os dois^{11,12} ensaios clínicos apresentaram um baixo risco de viés para a maioria dos critérios de avaliação da qualidade.

O grande número de estudos incluídos nesta revisão sistemática e a concordância entre os resultados encontrados pela maioria destes, os quais observaram que a *Nigella sativa* apresenta um efeito nefroprotetor em diferentes modelos de animais consistem em pontos fortes deste trabalho. Além disso, as meta-análises realizadas com os dois^{11,12} ensaios clínicos demonstraram que este efeito nefroprotetor também é observado em pacientes com DRC. Diante disso, torna-se muito importante a realização de mais ensaios clínicos, principalmente com o objetivo de avaliar o uso da *Nigella sativa* na prevenção da nefropatia induzida pelo uso de medicamentos, para comprovar o seu efeito nefroprotetor em seres humanos para que a planta possa ser amplamente utilizada na prática clínica.

CONCLUSÃO

A revisão sistemática e as meta-análises realizadas demonstraram que a *Nigella sativa* apresenta efeito nefroprotetor nos modelos animais de doença renal do diabetes, de nefropatia induzida por cisplatina, gentamicina e doxorubicina e de lesão renal aguda induzida por isquemia/reperfusão, além de possuir um efeito benéfico no tratamento da DRC em seres humanos. Com isso, a sua utilização se torna promissora como adjuvante no tratamento da DRC e na atenuação da nefropatia induzida pelo uso de medicamentos. Portanto, é fundamental a realização de ensaios clínicos que avaliem o emprego da *Nigella sativa* na atenuação da lesão renal causada pelo uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Além disso, é importante a realização de mais estudos que avaliem o uso da *Nigella sativa* como adjuvante no tratamento da DRC em seres humanos para que a planta possa ser utilizada na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ijaz H, Tulain UR, Quresh J, Danish z, Musayab S, Akhtar M F et al. *Nigella sativa* (Prophetic Medicine): A Review. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017; 30(1):229-234. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/274063499_Nigella_sativa_Prophetic_medicine_a_review.
2. Assi MA, Noor MH, Bachek NF, Ahmad H, Haron AW, Yusoff MS et al. The Various Effects of *Nigella Sativa* on Multiple Body Systems in Human and Animals. *PJSRR.* 2016; 2(3):1-19. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/305995097_The_Various_Effects_of_Nigella_sativa_on_Multiple_Body_Systems_in_Human_and_Animals.
3. Salehi B, Quispe C, Imran M, UI-Haq I, Zivkovic J, Abu-Reidah IM et al. *Nigella* Plants – Traditional Uses, Bioactive Phytoconstituents, Preclinical and Clinical Studies. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 625386. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33981219/> doi: 10.3389/fphar.2021.625386
4. Kooti W, Hasanzadeh-Noohi Z, Sharafi-Ahvazi N, Asadi-Samani M, Astary-Larky D. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutics uses of black seed (*Nigella sativa*). *Chin J Nat Med.* 2016; 14(10):732-745. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236403/>
5. Dalli M, Bekkouch O, Azizi S, Azghar A, Gseyra N, Kim B. *Nigella sativa* L. Phytochemistry and Pharmacological Activities: A Review (2019-2021). *Biomolecules.* 2021; 12(1):20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053168/>

6. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan AS, Najmi K, Siddique NA, Damanhour Z, Anwar F. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013; 3(5):337-352. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23646296/>
7. Hannan MA, Rahman MA, Sohag AM, Uddin MJ, Dash R, Silkder MH et al. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*. 2021; 13(6): 1784. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/34073784/> doi: 10.3390/nu13061784
8. National Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
9. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther*. 2022; 39(1):33-43. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/34739697/> doi: 10.1007/s12325-021-01927-z
10. Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad Saúde Colet*. 2017; 25(3):379-388. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/jFW54KJnR8hSQX5svKL5Gjn/?format=pdf&lang>
11. Alam MA, Nasiruddin M, Haque SF, Khan RA. Evaluation of Safety and Efficacy Profile of *Nigella sativa* Oil as an Add-On Therapy, in Addition to Alpha-Keto Analogue of Essential Amino Acids in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020; 31(1):21-31. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/32129194/> doi: 10.4103/1319-2442.279943
12. Ansari ZM, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF. Protective Role of *Nigella sativa* in Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017; 28(1):9-14. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/28098097/> doi: 10.4103/1319-2442.198093
13. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(12): 1897–1908. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/29622670/> doi: 10.2215/CJN.00150118
14. Tavakkoli A, Ahmadi A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Black Seed (*Nigella Sativa*) and its Constituent Thymoquinone as an Antidote or a Protective Agent Against Natural or Chemical Toxicities. *Iran J Pharm Res*. 2017; 16: 2–23. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/29844772/>
15. Kensara OA. Thymoquinone Supplementation Protects Against Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Res. J. Med. Sci*. 2013; 7(2):60-64. Disponível em:

<https://www.medwelljournals.com/abstract/?doi=rjmsci.2013.60.64> doi:
10.36478/rjmsci.2013.60.64

16. Canayakin D, Bayir Y, Baygutaalp NK, Karaoglan ES, Atmaca HT, Ozgeris FB et al. Paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats: the protective role of *Nigella sativa*. *Pharm Biol.* 2016; 54(10): 2082-91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/26956915/> doi: 10.3109/13880209.2016.1145701
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: 71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/> doi: 10.1136/bmj.n71
18. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343:d5928. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/22008217/> doi: 10.1136/bmj.d5928
19. Hooijmans CR, Rovers MM, Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC.* 2014; 14: 43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/24667063/> doi: 10.1186/1471-2288-14-43
20. Farooqui Z, Shahid F, Abidi S, Parwez I, Khan F. Oral thymoquinone administration ameliorates: the effect of cisplatin on brush border membrane enzymes, energy metabolism, and redox status in rat kidney. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2017; 390(12):1271-1284. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/28944407/> doi: 10.1007/s00210-017-1428-6
21. Sayed-Ahmed MM, Nagi MN. Thymoquinone supplementation prevents the development of gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34(5-6):399-405. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/17439407/> doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04560.x
22. Basarslan F, Yilmaz N, Ates S, Ozgur T, Tutanc M, Motor VK et al. Protective effects of thymoquinone on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2012; 31(7):726-33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/22318306/> doi: 10.1177/0960327111433185
23. Elsherbiny NM, Maysarah NM, El-Sherbiny M, Al-Gayyar M. Renal protective effects of thymoquinone against sodiumnitrite-induced chronic toxicity in rats: Impact on inflammation and apoptosis. *Life Sci.* 2017; 180:1-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/28495515/> doi: 10.1016/j.lfs.2017.05.005
24. Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FM. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats.

- Toxicology. 2000; 143(3):219-26. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/10755708/> doi: 10.1016/s0300-483x(99)00179-1
25. Elsherbiny NM, El-Sherbiny M. Thymoquinone attenuates Doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats: Role of Nrf2 and NOX4. *Chem Biol Interact.* 2014; 223:102-8. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/25268985/> doi: 10.1016/j.cbi.2014.09.015
 26. Jalili C, Salahshoor MR, Hoseini M, Roshankhah S, Sohrabi M, Shabanizadeh A. Protective Effect of Thymoquinone Against Morphine Injuries to Kidneys of Mice. *Iran J Kidney Dis.* 2017; (2):142-150. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/28270647/>
 27. Omran OM. Effects of Thymoquinone on STZ-induced Diabetic Nephropathy: An Immunohistochemical Study. *Ultrastruct Pathol.* 2014; 38(1):26-33. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/24134725/> doi: 10.3109/01913123.2013.830166
 28. Raish M, Ahmad A, Jan BL, Alkharfy KM, Mohsin K, Ahamad SR et al. GC-MS-based Metabolomic Profiling of Thymoquinone in Streptozotocin-induced Diabetic Nephropathy in Rats. *Nat Prod Commun.* 2017; 12(4):553-558. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/30520595/>
 29. Kanter M. Protective effects of thymoquinone on streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *J Mol Hist.* 2009; 40(2):107-15. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/19484499/> doi: 10.1007/s10735-009-9220-7
 30. Hammad FT, Lubbad L. The effect of thymoquinone on the renal functions following ischemia-reperfusion injury in the rat. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2016; 8(4):152-159. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/28078054/>
 31. Guo LP, Liu SX, Yang Q, Liu HY, Xu LL, Hao YH et al. Effect of Thymoquinone on Acute Kidney Injury Induced by Sepsis in BALB/c Mice. *Biomed Res Int.* 2020; 2020:1594726. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/32626733/> doi: 10.1155/2020/1594726
 32. Farooqui Z, Ahmed F, Rizwan S, Shahid F, Khan AA, Khan F. Protective effect of Nigella sativa oil on cisplatin induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Biomed Pharmacother.* 2017; 85:7-15. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/27930989/> doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.110.
 33. Ali BH. The Effect of Nigella Sativa Oil on Gentamicin Nephrotoxicity in Rats. *Am J Chin Med.* 2004; 32(1):49-55. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/15154284/> doi: 10.1142/S0192415X04001710
 34. Yaman I, Balikci E. Protective effects of nigella sativa against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2010; 62(2):183-90. Disponível em:

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/19398313/> doi:
10.1016/j.etp.2009.03.006

35. Omran ST, Ahmed JH. EVALUATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF NIGELLA SATIVA (BLACK CUMIN) OIL AGAINST VANCOMYCIN-INDUCED NEPHROTOXICITY IN RATS. *Asian J Pharm Clin Res.* 2019; 12(3): 332-336.
Disponível em:
<https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/30599> doi:
10.22159/ajpcr.2019.v12i3.30599
36. Al-Gayyar MM, Hassan HM, Alyoussef A, Abbas A, Darweish MM, El-Hawwary AA. Nigella sativa oil attenuates chronic nephrotoxicity induced by oral sodium nitrite: Effects on tissue fibrosis and apoptosis. *Redox Rep.* 2016; 21(2):50-60.
Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/26221999/>
doi: 10.1179/1351000215Y.0000000035
37. Uz E, Bayrak O, Uz E, Kaya A, Bayrak R, Uz B et al. Nigella sativa oil for prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity: an experimental model. *Am J Nephrol.* 2008; 28(3):517-22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18223305/> doi:
10.1159/000114004
38. Yusuksawad M, Chaiyabutr N. Restoration of renal hemodynamics and functions during black cumin (*Nigella sativa*) administration in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Exp Pharmacol.* 2012; 22;4:1-7. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/27186112/> doi: 10.2147/JEP.S26054
39. Bayrak O, Bavbek N, Karatas OF, Bayrak R, Catal F, Cimentepe E et al. Nigella sativa protects against ischaemia/reperfusion injury in rat Kidneys. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; ;23(7):2206-12. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/18211980/> doi: 10.1093/ndt/gfm953
40. Yildiz F, Coban S, Terzi A, Savas M, Bitiren M, Celik H et al. Protective Effects of Nigella sativa against Ischemia-Reperfusion Injury of Kidneys. *Ren Fail.* 2010; 32(1):126-31. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/20113278/> doi: 10.3109/08860220903367577
41. Hosseinian S, Rad AK, Hadjzadeh M, Roshan NM, Havakhan S, Shafiee S. The protective effect of Nigella sativa against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Avicenna J Phytomed.* 2016; 6(1):44-54. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/27247921/>
42. Hadjzadeh M, Keshavarzi Z, Yazdi SA, Shirazi G, Rajaei Z, Rad AK. Effect of alcoholic extract of Nigella sativa on cisplatin-induced toxicity in rat. *Iran J Kidney Dis.* 2012; 6(2):99-104. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/22388606/>
43. Akhtar S, Saqib M, Qayyum M, Khurshid R. Aminoglycosides Induced Nephrotoxicity and its Protection by Nigella Sativa. *P J M H S.* 2009; 3(2): 110-113.
Disponível em:

https://pjmhsonline.com/2009/apr_june/pdf/gg%20%20%20Aminoglycosides%20Induced%20Nephrotoxicity%20and%20its%20Protection%20by%20Nigella%20Sativa.pdf

44. Mostafa HE, El-Din EA, El-Shafei DA, Abouhashem NS, Abouhashem AA. Protective roles of thymoquinone and vildagliptin in manganese-induced nephrotoxicity in adult albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021; 28(24):31174-31184. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/33595798/> doi: 10.1007/s11356-021-12997-5
45. Jaswal A, Sharma S, Uthra C, Yadav D, Shrivastava S, Shukla S. Defensive role of *Nigella sativa* against antituberculosis drugs induced renal toxicity. *Toxicol Res (Camb).* 2022; 11(2):367-373. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/35510229/> doi: 10.1093/toxres/tfac014
46. Asif S, Malik L. Protective Effects of *Nigella Sativa* on Acetylsalicylic Acid-Induced Nephrotoxicity in Albino Rats. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017; 27(9):536-539. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/29017666/>
47. Mohebbati R, Hosseini M, Haghshenas M, Nazariborun A, Beheshti F. The effects of *Nigella Sativa* extract on renal tissue oxidative damage during neonatal and juvenile growth in propylthiouracil-induced hypothyroid rats. *Endocr Regul.* 2017; 51(2):105-113. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/28609286/> doi: 10.1515/enr-2017-0010
48. Farooqui Z, Shahid F, Khan AA, Khan F. Oral administration of *Nigella sativa* oil and thymoquinone attenuates long term cisplatin treatment induced toxicity and oxidative damage in rat kidney. *Biomed Pharmacother.* 2017; 96:912-923. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/29223554/> doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.007
49. Al-Trad B, Al-Batayneh K, El-Metwally S, Alhazimi A, Ginawi I, Alaraj M et al. *Nigella sativa* oil and thymoquinone ameliorate albuminuria and renal extracellular matrix accumulation in the experimental diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20(12):2680-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/27383323/>
50. Alsuhaibani AM. Effect of *Nigella sativa* against cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Ital J Food Saf.* 2018; 7(2):7242. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/30046560/> doi: 10.4081/ijfs.2018.7242
51. Mousavi G. Study on the effect of black cumin (*Nigella sativa* Linn.) on experimental renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Cir Bras.* 2015; 30(8):542-50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/26352334/> doi: 10.1590/S0102-865020150080000005
52. Balyan P, Akhter J, Kumar P, Ali A. Traditional and modern usage of *Nigella sativa* L. (Black cumin). *Annals of Phytochemistry.* 2022; 11(2): 255-265. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/367157066_Traditional_and_modern_usage_of_Nigella_sativa_L_Black_cumin doi: [dx.doi.org/10.54085/ap.2022.11.2.28](https://doi.org/10.54085/ap.2022.11.2.28)

53. Hamdan A, Idrus RH, Mokhtar MH. Effects of *Nigella Sativa* on Type-2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(24):4911. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/31817324/> doi: 10.3390/ijerph16244911
54. Mahomoodally MF, Aumeeruddy MZ, Legoabe LJ, Montesano D, Zengin G. *Nigella sativa* L. and Its Active Compound Thymoquinone in the Clinical Management of Diabetes: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(20):12111. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36292966/> doi: 10.3390/ijms232012111
55. Hannan MA, Zahan MS, Sarker PP, Moni A, Ha H, Uddin MJ. Protective Effects of Black Cumin (*Nigella sativa*) and Its Bioactive Constituent, Thymoquinone against Kidney Injury: An Aspect on Pharmacological Insights. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(16):9078. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/34445781/> doi: 10.3390/ijms22169078
56. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research*. 2003; 17(4):299-305. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1309> doi: doi.org/10.1002/ptr.1309

Material Suplementar

A seleção dos artigos foi feita utilizando a seguinte combinação de descritores, os quais foram definidos com emprego do Medical Subject Headings (MeSH): (“Renal Insufficiency, Chronic” or “Chronic Renal Insufficiencies” or “Renal Insufficiencies, Chronic” or “Chronic Renal Insufficiency” or “Kidney Insufficiency, Chronic” or “Chronic Kidney Insufficiency” or “Chronic Kidney Insufficiencies” or “Kidney Insufficiencies, Chronic” or “Chronic Kidney Diseases” or “Chronic Kidney Disease” or “Disease, Chronic Kidney” or “Diseases, Chronic Kidney” or “Kidney Disease, Chronic” or “Kidney Diseases, Chronic” or “Chronic Renal Diseases” or “Chronic Renal Disease” or “Disease, Chronic Renal” or “Diseases, Chronic Renal” or “Renal Disease, Chronic” or “Renal Diseases, Chronic” or “Diabetic Nephropathies” or “Nephropathies, Diabetic” or “Nephropathy, Diabetic” or “Diabetic Nephropathy” or “Diabetic Kidney Disease” or “Diabetic Kidney Diseases” or “Kidney Disease, Diabetic” or “Kidney Diseases, Diabetic” or “Diabetic Glomerulosclerosis” or “Glomerulosclerosis, Diabetic” or “Intracapillary Glomerulosclerosis” or “Nodular Glomerulosclerosis” or “Glomerulosclerosis, Nodular” or “Kimmelstiel-Wilson Syndrome” or “Kimmelstiel Wilson Syndrome” or “Syndrome, Kimmelstiel-Wilson” or “Kimmelstiel-Wilson Disease” or “Kimmelstiel Wilson Disease” or “Hypertensive Nephropathy” or “Acute Kidney Injury” or “Acute Kidney Injuries” or “Kidney Injuries, Acute” or “Kidney Injury, Acute” or “Acute Renal Injury” or “Acute Renal Injuries” or “Renal Injuries, Acute” or “Renal Injury, Acute” or “Renal Insufficiency, Acute” or “Acute Renal Insufficiencies” or “Renal Insufficiencies, Acute” or “Acute Renal Insufficiency” or “Kidney Insufficiency, Acute” or “Acute Kidney Insufficiencies” or “Kidney Insufficiencies, Acute” or “Acute Kidney Insufficiency” or “Kidney Failure, Acute” or “Acute Kidney Failures” or “Kidney Failures, Acute” or “Acute Renal Failure” or “Acute Renal Failures” or “Renal Failures, Acute” or “Renal Failure, Acute” or “Acute Kidney Failure” or “Nephrotoxicity”) and (“Nigella sativa” or “Nigella sativas” or “sativa, Nigella” or “Cumin, Black” or “Kalonji” or “Kalonjus” or “Black Cumin” or “Black Cumins” or “Cumins, Black”).