

EFEITO NEFROPROTETOR DO *ZINGIBER OFFICINALE*: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

Jéssica Cristina Moreira Cunha¹, Caroline Pereira Domingueti¹

¹Curso de Farmácia da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu

Resumo

Objetivo: Essa revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo avaliar o efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale*. **Metodologia:** 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 pré-clínicos *in vivo* que avaliaram o efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale* por meio de marcadores bioquímicos. Foram incluídos na meta-análise os estudos com os mesmos modelos animais, componentes do *Zingiber officinale* e desfechos, e que apresentaram valores numéricos. **Resultados:** Foram incluídos 47 estudos na revisão sistemática e sete nas meta-análises. Sete estudos avaliaram a doença renal do diabetes e todos observaram melhora dos marcadores bioquímicos renais. Dentre os 40 estudos que avaliaram a lesão renal induzida por medicamento ou substância nefrotóxica ou induzida por isquemia, 38 observaram melhora dos marcadores bioquímicos renais. As meta-análises demonstraram uma redução significativa nos níveis séricos de creatinina dos animais com doença renal do diabetes e com lesão renal induzida por cisplatina que receberam o *Zingiber officinale*. **Conclusão:** O *Zingiber officinale* apresenta efeito nefroprotetor em diferentes modelos animais de nefropatia e seu uso como adjuvante na farmacoterapia de doenças renais e na proteção da nefrotoxicidade induzida por medicamentos é bastante promissor.

Palavras-chaves: Gengibre; Insuficiência Renal Crônica; Nefropatias Diabéticas; Injúria Renal Aguda; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados aos Medicamentos.

Abstract

Objective: This systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the nephroprotective effect of *Zingiber officinale*. **Methodology:** The search of the articles was carried out in the databases Medline/PubMed, Web of Science, Embase and Virtual Health Library. The eligibility criteria were *in vivo* preclinical trials that evaluated the nephroprotective effect of *Zingiber officinale* by biochemical markers. **Studies with the same animal models, Zingiber officinale components and outcomes and numerical values were included in the meta-analysis.** **Results:** Forty-seven pre-clinical trials were included in the systematic review and seven in the

meta-analyses. Seven studies evaluated kidney disease for diabetes and all observed improvement in renal biochemical markers. Among the 40 studies evaluating drug-induced renal injury or nephrotoxic or ischemia-induced substance, 38 observed improvements in renal biochemical markers. Meta-analyses demonstrated a significant reduction in serum creatinine levels of animals with diabetes kidney disease and with cisplatin-induced kidney injury receiving *Zingiber officinale*. Conclusion: *Zingiber officinale* has a nephroprotective effect in different animal models of nephropathy and its use as an adjuvant in the pharmacotherapy of renal diseases and in the protection of drug-induced nephrotoxicity is very promising.

Keywords: *Ginger; Renal Insufficiency, Chronic; Diabetic Nephropathies; Acute Kidney Injury; Drug-related Side Effects and Adverse Reactions.*

INTRODUÇÃO

O *Zingiber officinale* é uma planta de origem Asiática, pertencente à família Zingiberaceae. Popularmente conhecida como gengibre, tem caráter herbáceo, perene, de rizoma horizontal, caule articulado e comprido lateralmente¹. Trata-se de uma especiaria, cujo rizoma é comercializado e consumido amplamente pelo mundo, não apenas para o preparo de alimentos como condimento, mas também pelo seu uso popular medicinal. O *Zingiber officinale* contém mais de 190 tipos de óleos voláteis, 85 tipos de gingerol e 28 tipos de compostos diarilheptanoides. Além disso, a planta é rica em vitaminas, proteínas, minerais, ácidos orgânicos e elementos inorgânicos².

Como resultado de sua vasta constituição, o gengibre possui diversas atividades biológicas, tais como antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, anticancerígena, neuroprotetora, protetora cardiovascular, protetora respiratória, antiobesidade, antidiabética, antináusea, antiemética e nefroprotetora^{3,4}. Sendo assim, o gengibre é consumido não apenas na forma de alimento, mas também é utilizado como princípio ativo na produção de diversas formas farmacêuticas, como sprays, cápsulas e pastilhas, além de ter sua aplicação cada vez mais crescente em produtos cosméticos⁵.

Atualmente, muitos pesquisadores têm investigado os benefícios do uso do *Zingiber officinale* sobre os agravos renais decorrentes do uso de medicamentos nefrotóxicos^{6,7}. Alguns fármacos que são essenciais para o tratamento de algumas patologias podem causar lesão renal aguda (LRA) e crônica (LRC) devido a sua nefrotoxicidade⁸. Neste contexto, o potencial efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale* poderia contribuir para a prevenção da lesão renal (LR) induzida pelo uso de medicamentos⁶.

O efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale* ainda poderia auxiliar no tratamento da doença renal crônica (DRC), a qual apresenta como principais causas a hipertensão arterial e o

diabetes mellitus⁹. Com a finalidade de prevenir o avanço da DRC, a prática clínica já utiliza fármacos nefroprotetores pertencentes às classes dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina, os quais são eficientes na redução do risco de progressão da doença renal¹⁰. Entretanto, os efeitos positivos não alcançam todos os pacientes, indicando a necessidade de novos medicamentos para o tratamento da DRC¹⁰. Portanto, o gengibre possui grande potencial para ser utilizado como coadjuvante no tratamento da DRC^{11,12}.

Pelo exposto, percebe-se a necessidade do desenvolvimento de estudos sobre o tema, com o objetivo de ampliar os conhecimentos, contribuir para a tomada de decisão na prática clínica e beneficiar a saúde pública. Sendo assim, o objetivo desse trabalho é avaliar o efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale* por meio de uma revisão sistemática e meta-análise.

METODOLOGIA

Estratégia de busca

Seleção de artigos no Medline (PubMed), Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) empregando 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 “*Zingiber officinale*” e seus *entry terms* utilizando “AND” entre os termos (apêndice).

Crítérios de Elegibilidade

Foram definidos como critérios de elegibilidade ensaios pré-clínicos *in vivo* que avaliam o efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale*. Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos de acordo com a recomendação PRISMA¹³.

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

População: animais com DRC, doença renal do diabetes (DRD), nefropatia hipertensiva, LRA ou LR induzida por medicamentos nefrotóxicos que receberam o *Zingiber officinale*.

Intervenção: administração do *Zingiber officinale*.

Controle: animais com DRC, DRD, nefropatia hipertensiva, LRA ou LR induzida por medicamentos nefrotóxicos que não receberam o *Zingiber officinale*.

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*.

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

Seleção dos artigos

A seleção dos artigos foi feita em duas etapas, ambas realizadas por duas pessoas de modo independente. 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 são ensaios pré-clínicos *in vivo* e que avaliam o efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale* evidenciado por meio de marcadores bioquímicos. Na segunda etapa, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra, 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 segundo os critérios estabelecidos, de acordo com a recomendação PRISMA¹³.

Extração de dados dos artigos selecionados

Foram extraídos os seguintes dados dos artigos selecionados para a construção de tabelas: componentes ativos do *Zingiber officinale*, parte da planta utilizada, dose administrada, via de administração, duração do tratamento, tipo de camundongo, 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, resultado obtido.

Avaliação da Qualidade dos Estudos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática foi realizada por duas pessoas de modo independente, por meio da ferramenta SYRCLE¹⁴, a qual avalia o risco de viés para estudos em animais. 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, 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 ferramenta¹⁴.

Meta-análise

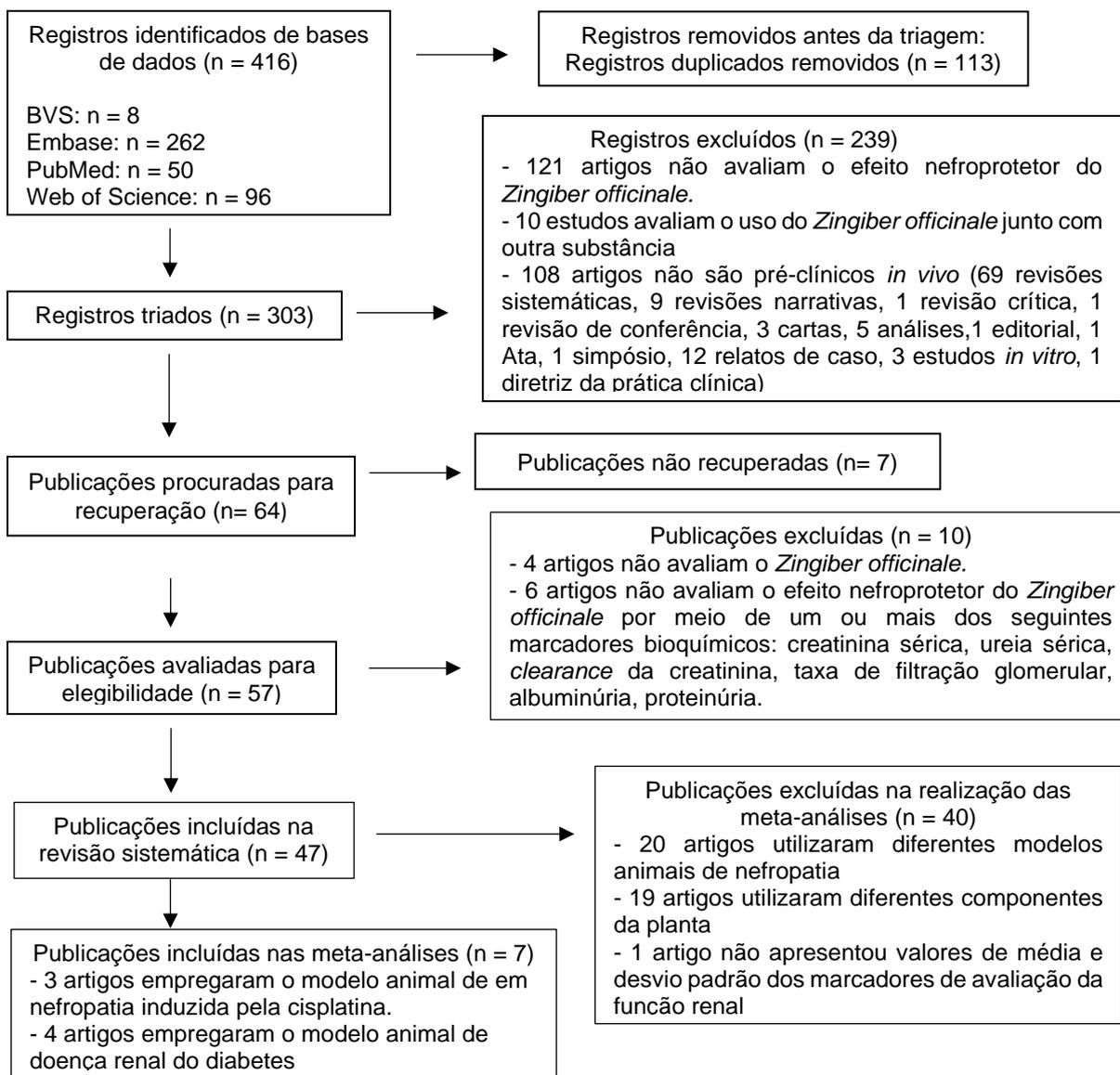
Foram realizadas meta-análises com os estudos que utilizaram o mesmo modelo animal de nefropatia (DRD e nefropatia induzida pela cisplatina), que avaliaram os mesmos componentes do *Zingiber officinale* (extrato bruto), que avaliaram os mesmos desfechos (creatinina sérica, ureia sérica, proteinúria e albuminúria), que apresentaram os valores numéricos de média e desvio padrão dos resultados, e que utilizaram as mesmas unidades de medida ou unidades de medida 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 *Zingiber officinale*, o resultado obtido com a dose mais alta foi utilizado para a realização das meta-análises.

A média, o desvio padrão e o tamanho amostral do grupo que recebeu *Zingiber officinale* 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 apresentaram $I^2 > 50\%$ 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

As etapas de seleção dos artigos estão resumidas em um fluxograma (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos que avaliaram o efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale* e que foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise.



Fonte: Elaborado pelas autoras.

Após avaliação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 47 estudos pré-clínicos na revisão sistemática e sete nas meta-análises.

Na Tabela 1 estão presentes as características dos estudos pré-clínicos incluídos na revisão sistemática, os quais foram publicados entre os anos de 2006 e 2022.

Tabela 1. Características dos estudos pré-clínicos que avaliaram o efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale* e que foram incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Componentes da planta utilizados	Parte da planta utilizada	Dose administrada/ via de administração	Duração do tratamento	Tipo de camundongo	Tamanho do grupo intervenção e do grupo controle
Lakshmi <i>et al.</i> , 2010 ¹⁵	extrato bruto e suco de gengibre	Rizoma	200 mg/kg/ Oral	8 dias	Ratos Wistar machos	6/6
Ademiluyi <i>et al.</i> , 2012 ¹⁶	pó de gengibre	Rizoma	2 e 4% Oral	30 dias	Ratos albinos machos	6/6
Rodrigues <i>et al.</i> , 2014 ¹⁷	Fração rica em gingerol	Rizoma	6,25; 12,5 e 25 mg/kg Oral	5 dias	Ratos Wistar machos	8/8
Hegazy <i>et al.</i> , 2016 ¹⁸	6-gingerol	NI	100 mg/kg/ Oral	10 dias	Ratos Wistar machos	10/10
Kuhad <i>et al.</i> , 2006 ¹⁹	6-gingerol	NI	12,5; 25; 50 mg/kg Oral	6 dias	Ratos Wistar	6/6
Ajith <i>et al.</i> , 2007 ²⁰	extrato bruto	Rizoma	250 e 500 mg/kg/ Oral	3 dias	Camundongos Swiss albinos machos	6/6
Damião <i>et al.</i> , 2013 ²¹	óleo essencial	Rizoma	100, 200 e 400 mg/kg/ Oral	6 dias	Camundongos Swiss albinos machos	7/7
Ali <i>et al.</i> , 2015 ²²	extrato bruto	Rizoma	120 mg/kg/ Oral	28 dias	Ratos albinos	10/10
Elseweidy <i>et al.</i> , 2016 ²³	10-desidrogingerdiona	Rizoma	10mg/kg/ Oral	28 dias	Ratos Wistar machos	8/8
Alibakshi <i>et al.</i> , 2018 ²⁴	zingerona	NI	10, 20 e 50 mg/kg/ Oral	7 dias	Ratos Wistar machos	5/5

Xerife <i>et al.</i> , 2017 ²⁵	extrato bruto	NI	200, 400 e 600 mg/kg/ Oral	19 dias	Ratos machos albinos	10/10
Kandemir <i>et al.</i> , 2019 ²⁶	zingeron	NI	25 e 50 mg/kg/ oral	7 dias	Ratos Wistar fêmeas	8/8
Gwon <i>et al.</i> , 2021 ²⁷	6-shogaol	NI	20 mg/kg/ Intraperitoneal	3 dias	Camundongos C57BL/6N machos	8/8
Adekunle <i>et al.</i> , 2018 ²⁸	extrato bruto	Rizoma	100, 200 e 400 mg/kg/ Oral	21 dias	Ratos Wistar machos	10/10
Bakr <i>et al.</i> , 2019 ²⁹	extrato bruto e nanopartículas	Rizoma	120 mg/Kg/ Oral	90 dias	Ratos Sprague Dawley machos	15/15
Elshopakey <i>et al.</i> , 2021 ³⁰	zingeron	NI	25 mg/kg Oral	21 dias	Camundongos Swiss albinos	8/8
Ajith <i>et al.</i> , 2008 ³¹	extrato bruto	Rizoma	200 e 400 mg/kg/ Oral	3 dias	Ratos fêmeas Sprague-Dawley	6/6
Kandemir <i>et al.</i> , 2018 ³²	extrato bruto	NI	25 e 50 mg/kg/ Oral	7 dias	Ratos machos Sprague Dawley	7/7
Ali <i>et al.</i> , 2020 ³³	extrato bruto	NI	200 mg/kg/ Oral	56 dias	Ratos albinos machos	10/10

Dawood <i>et al.</i> , 2022 ³⁴	zingerona	Rizoma	25 mg/kg Oral	7 dias	Ratos albinos Wistar	7/7
Gabr <i>et al.</i> , 2019 ³⁵	extrato bruto	Rizoma	100 e 200 mg/kg/ Oral	28 dias	Ratos albinos Wistar machos	10/10
Akinyemi <i>et al.</i> , 2018 ³⁶	óleo essencial	Rizoma	50 mg/kg/ Oral	15 dias	Ratos machos albinos	8/8
Amin <i>et al.</i> , 2021 ³⁷	zingerona	NI	50, 100 e 150 mg/kg/ Oral	28 dias	Ratos Wistar machos	5/5
Krim <i>et al.</i> , 2013 ³⁸	pó de gengibre	Rizoma	2% Oral	30 dias	Ratos albinos Wistar	10/10
Fathi <i>et al.</i> , 2021 ³⁹	extrato bruto	NI	1000mg/kg/ Oral	28 dias	Ratos machos Sprague-Dawley	6/6
Song <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁰	Zingerona	NI	10, 20 e 40 mg/kg/ intraperitoneal	1 dia	Camundongos fêmeas C57BL/6	12/12
Sakr <i>et al.</i> , 2011 ⁴¹	extrato bruto	Rizoma	24mg/ml Oral	28 dias	Camundongos albinos machos (Mus musculus)	20/20
Zahran <i>et al.</i> , 2017 ⁴²	nanopartículas de gengibre	Rizoma	0,1 mg/kg/ Oral	28 dias	Ratos machos albinos	10/10

Yang <i>et al.</i> , 2014 ⁴³	extrato bruto	Rizoma	20 e 50 mg/kg Oral	35 dias	Ratos machos Sprague-Dawley	6/6
Gholampour <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁴	extrato bruto	Rizoma	400 mg/kg/ Oral	14 dias	Ratos Wistar machos	7/7
Hamed <i>et al.</i> , 2012 ⁴⁵	extrato bruto	Rizoma	200 mg/kg/ Oral	42 dias	Ratos albinos machos Wistar	6/6
Abd-Allah <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁶	pó de gengibre	NI	100 mg/kg/ Oral	56 dias	Ratos albinos Wistar	9/9
Saberi <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁷	extrato bruto	Rizoma	50 mg/kg/ Intragástrica	20 dias	Ratos Wistar machos	8/8
Zammel <i>et al.</i> , 2022 ⁴⁸	extrato bruto	Rizoma	33,33 mg/kg/ Oral	60 dias	Ratas Wistar fêmeas	6/6
Sherif <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁹	extrato bruto	Rizoma	400 mg/kg/ Oral	14 dias	Ratas albinas	10/10
Al-Qattan <i>et al.</i> , 2008 ⁵⁰	extrato bruto	NI	500 mg/kg/ intraperitoneal	49 dias	Ratos machos Sprague Dawley	10/10
Thomson <i>et al.</i> , 2013 ⁵¹	extrato bruto	Rizoma	500 mg/kg/ intraperitoneal	56 dias	Ratos machos Sprague-Dawley	14/14
Al Malki <i>et al.</i> , 2018 ⁵²	6-shogaol	NI	NI	112 dias	Ratos albinos Wistar	20/20

Al Hroob <i>et al.</i> , 2018 ¹²	extrato bruto	Rizoma	400, 800 mg/kg/ Oral	42 dias	Ratos albinos Wistar	6/6
Payami <i>et al.</i> , 2019 ⁵³	extrato bruto	Rizoma	200 e 400 mg/kg/ Oral	63 dias	Ratos Wistar machos	4/4
Almatroodi <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁴	6-gingerol	NI	10 mg/kg	56 dias	Ratos albinos Wistar	8/8
Rehman <i>et al.</i> , 2019 ⁵⁵	Zingerona	NI	50 e 100 mg/kg/ Intragástrica	112 dias	Ratos Wistar machos	6/6
Cui <i>et al.</i> , 2018 ⁵⁶	Zingerona	Rizoma	50 mg/kg/ intraperitoneal	70 dias	Camundongos C57BL/KsJ db/db	15/15
Xu <i>et al.</i> , 2018 ⁵⁷	6-shogaol	NI	25 e 50 mg/kg/ intraperitoneal	84 dias	Camundongos machos db/m (tipo selvagem) e camundongos machos C57BL/KsJ db/db obesos	10/10
Uz <i>et al.</i> , 2009 ⁵⁸	pó de gengibre	NI	5% Oral	1 dia	Ratos Wistar machos	6/6
Han <i>et al.</i> , 2019 ⁵⁹	6-shogaol	NI	20 mg/Kg/ Intraperitoneal	1 dia	Camundongos machos C57BL/6	9/9
Mahmoud <i>et al.</i> , 2012 ⁶⁰	extrato bruto	NI	500 mg/kg/ Oral	56 dias	Ratos albinos Wistar	10/10

Fonte: Elaborado pelas autoras.

NI= não informado.

Os componentes utilizados do *Zingiber officinale* variaram entre os artigos, sendo que 22 estudos^{12,17,20,22,25,28,31,32,33,35,39,41,43,44,45,47,48,49,50,51,53,60} (47%) utilizaram o extrato bruto, oito^{24,26,30,34,37,40,55,56} (17%) zingerona; quatro^{27,52,57,59} (9%) 6-shagaol; quatro^{16,38,46,58} (9%) pó de gengibre; três^{18,19,54} (6%) 6-gingerol; dois^{21,36} (4%) óleo essencial; um²³ (2%) 10-desidrogingerdiona; um¹⁵ (2%) extrato bruto e suco; um²⁹ (2%) extrato bruto e nanopartículas; um⁴² (2%) nanopartículas. A parte da planta utilizada não foi informada em 20 estudos^{18,19,24,25,26,27,30,32,33,37,40,46,50,52,54,55,57,58,59,60} (43%); 27 estudos utilizaram a raiz^{12,15,16,17,20,21,22,23,28,29,31,34,35,36,38,39,41,42,43,44,45,47,48,49,51,53,56} (57%).

As doses empregadas dos diferentes componentes do *Zingiber officinale* variaram de 0,1 a 1000 mg/kg, a duração do tratamento variou entre um e 112 dias, com tamanhos de grupos controle e intervenção variando entre 4 e 20 animais. A via de administração mais utilizada foi a oral^{12,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25, 26,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,41,42,43,44,45,46,48,49,53,54,58,60} (n=37, 79%); seguida pelas vias intraperitoneal^{27,40,50,51,56,57,59} (n=7, 15%), intragástrica^{47,55} (n=2, 4%) e um estudo⁵² (2%) não informou a via de administração utilizada. O tipo de camundongo variou amplamente entre os estudos, sendo que a maioria utilizou ratos Wistar machos (n=12, 26%)^{15,17,18,23,24,28,37,44,47,53,55,58}.

Na Tabela 2 estão apresentados o modelo animal de nefropatia, os marcadores bioquímicos utilizados para avaliação do efeito nefroprotetor e os resultados dos estudos.

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

Autor, ano	Modelo animal de nefropatia/ Método de indução da nefropatia	Marcadores bioquímicos de avaliação da função renal	Resultado obtido
Lakshmi <i>et al.</i> , 2010 ¹⁵	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de gentamicina	Ureia sérica	Não houve diferença entre os grupos
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 200 mg/kg de extrato de gengibre (1,56 ± 0,51mg/mL) e 200 mg/kg de suco de gengibre (1,86 ± 0,71 mg/mL) do que no GC (3,37 ± 0,45 mg/mL) (p<0,001)
Ademiluyi <i>et al.</i> , 2012 ¹⁶	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de gentamicina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 2% (72,1+ 6,9 mg/dL) e 4% de pó de gengibre (66,9+ 6,2 mg/dL) do que no GC (77,2+ 2,0 mg/dL) (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 2% (0,34+ 0,01 mg/dL) e 4% de pó de gengibre (0,32+ 0,04 mg/dL) do que no GC (0,36+0,13 mg/dL) (p<0,05)
Rodrigues <i>et al.</i> , 2014 ¹⁷	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de gentamicina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 12,5 mg/kg (53,8 ± 6,9 mg/dL) e 25 mg/kg (41,7 ± 1,8 mg/dL) do extrato de gengibre do que no GC (80,6 ± 7,77 mg/dL) (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 12,5 mg/kg (0,78 ± 0,07 mg/dL) e 25 mg/kg (0,63 ± 0,03 mg/dL) do extrato de gengibre do que no GC (1,05 ± 0,08 mg/dL) (p<0,05)
		Proteinúria	Níveis menores nos grupos que receberam 12,5 mg/kg (55,6 ± 7,74 mg/dL) e 25 mg/kg (51,3 ± 3,24 mg/dL) do extrato de do que no GC (93,5 ± 9,28 mg/dL) (p<0,05)

		<i>Clearance</i> da creatinina	Maior no grupo que recebeu 25 mg/kg ($0,88 \pm 0,14$ mL/min) do extrato de gengibre do que no GC ($0,41 \pm 0,08$ mL/min) ($p < 0,05$)
Hegazy <i>et al.</i> , 2016 ¹⁸	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de gentamicina	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 100 mg/kg ($24,61 \pm 1,145$ mg/dL) do 6-gingerol do que no GC ($97,12 \pm 4,099$ mg/dL) ($p < 0,05$)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 100 mg/kg ($0,60 \pm 0,027$ mg/dL) do 6-gingerol do que no GC ($3,386 \pm 0,366$ mg/dL) ($p < 0,05$)
Kuhad <i>et al.</i> , 2006 ¹⁹	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 12,5 mg/kg ($28,74 \pm 1,44$ mg/dL), 25 mg/kg ($19,32 \pm 0,97$ mg/dL) e 50 mg/kg ($14,21 \pm 0,67$ mg/dL) do 6-gingerol do que no GC ($88,45 \pm 4,42$ mg/dL) ($p < 0,05$)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 12,5 mg/kg ($1,90 \pm 0,10$ mg/dL), 25 mg/kg ($1,10 \pm 0,06$ mg/dL) e 50 mg/kg ($0,22 \pm 0,01$ mg/dL) do 6-gingerol do que no GC ($3,48 \pm 0,17$ mg/dL) ($p < 0,05$)
		<i>Clearance</i> da creatinina	Maior nos grupos que receberam 12,5 mg/kg ($0,48 \pm 0,02$ mL/min), 25 mg/kg ($0,69 \pm 0,03$ mL/min) e 50 mg/kg ($0,93 \pm 0,05$ mL/min) do 6-gingerol do que no GC ($0,05 \pm 0,03$ mL/min) ($p < 0,05$)
Ajith <i>et al.</i> , 2007 ²⁰	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 250 mg/kg ($8,65 \pm 0,42$ mmol/L) e 500 mg/kg de extrato de gengibre ($6,91 \pm 0,55$ mmol/L) do que no GC ($15,60 \pm 1,44$ mmol/L) ($p < 0,01$)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 250 mg/kg ($114,4 \pm 6,2$ μ mol/L) e 500 mg/kg de extrato de gengibre ($88,0 \pm 4,4$ μ mol/L) do que no GC ($262,2 \pm 48,4$ μ mol/L) ($p < 0,01$)

Damião <i>et al.</i> , 2013 ²¹	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 100 mg/kg (0,53 ± 0,02 mg/dL), 200 mg/kg (0,48 ± 0,02 mg/dL) e 400 mg/kg (0,46±0,02 mg/dl) do óleo essencial de gengibre do que no GC (0,70 ± 0,01 mg/dL) (p<0,05)
		Proteinúria	Níveis maiores nos grupos que receberam 100 mg/kg (0,21 ± 0,01mg/dL), 200 mg/kg (0,22 ± 0,01 mg/dL) e 400 mg/kg (0,24 ± 0,02 mg/dL) óleo essencial de gengibre do que no GC (0,06 ± 0,01 mg/dL) (p<0,05)
Ali <i>et al.</i> , 2015 ²²	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 120 mg/kg (37,2 + 1,46 mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC (332,0 + 5,96 mg/dL) (p<0,001)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 120 mg/kg (1,04 + 0,08 mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC (4,3 + 0,03 mg/dL) (p<0,001)
Elseweidy <i>et al.</i> , 2016 ²³	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 10 mg/kg (30,57 ± 2,40 mg/dL) do 10-desidrogingerdiona do que no GC (40,96 ± 3,80 mg/dL) (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 10 mg/kg (0,60 ± 0,09 mg/dL) do 10-desidrogingerdiona do que no GC (0,85 ± 0,24 mg/dL) (p<0,05)
Alibakshi <i>et al.</i> , 2018 ²⁴	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 50 mg/kg de zingerona do que no GC (p<0,01)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 50 mg/kg de zingerona do que no GC (p<0,01)
Xerife <i>et al.</i> , 2017 ²⁵	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 200 mg/kg (103,67 ± 22,5 mg/dL), 400 mg/kg (99,8 ± 22,4 mg/dL) e 600 mg/kg (63,5 ± 10,8

			mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC (159,5 ± 16,56 mg/dL) (p<0,001)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 200 mg/kg (2,12 ± 0,5 mg/dL), 400 mg/kg (1,8 ± 0,2 mg/dL) e 600 mg/kg (1,6 ± 0,2 mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC (3,23 ± 0,37 mg/dL) (p<0,001)
Kandemir <i>et al.</i> , 2019 ²⁶	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 25 mg/kg (14,40 ± 0,19 mg/dL) e 50 mg/kg (11,65 ± 0,35 mg/dL) de zingerona do que no GC (20,24 ± 0,51 mg/dL) (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis séricos menores nos grupos que receberam 25 mg/kg (1,95 ± 0,028 mg/dL) e 50 mg/kg (1,35 ± 0,043 mg/dL) de zingerona do que no GC (2,64 ± 0,055 mg/dL) (p<0,05)
Gwon <i>et al.</i> , 2021 ²⁷	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 6-shogaol do que no GC (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 6-shogaol do que no GC (p<0,05)
Adekunle <i>et al.</i> , 2018 ²⁸	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de ciclosporina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 100, 200 e 400 mg/kg do extrato de gengibre do que no GC (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 100, 200 e 400 mg/kg do extrato de gengibre do que no GC (p<0,05)
		Clearance da creatinina	Maior nos grupos que receberam 200 e 400mg/kg do extrato de gengibre do que no GC (p<0,05)
Bakr <i>et al.</i> , 2019 ²⁹	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de acetaminofeno	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 120 mg/kg do extrato e 120 mg/kg de nanopartículas de gengibre do que no GC (p<0,001)

Elshopakey <i>et al.</i> , 2021 ³⁰	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de adriamicina	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 25 mg/kg (9,1 ± 0,99 mg/dL) de zingerona do que no GC (10,7 ± 0,78 mg/dL) (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 25 mg/kg (1,09 ± 0,10 mg/dL) de zingerona do que no GC (1,32 ± 0,11 mg/dL) (p<0,05)
Ajith <i>et al.</i> , 2008 ³¹	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de doxorrubicina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 200 mg/kg (7,6 ± 1,0 mmol/L) e 400 mg/kg (6,0 ± 0,3 mmol/L) do extrato de gengibre do que no GC (10,2 ± 1,1 mmol/L) (p<0,001)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 200 mg/kg (46,9 ± 2,6 µmol/L) e 400 mg/kg (40,0 ± 3,5 µmol/L) do extrato de do que no GC (60,9 ± 5,2 µmol/L) (p<0,001)
Kandemir <i>et al.</i> , 2018 ³²	LR induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de vancomicina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 25 mg/kg (6,51 ± 0,05 mg/dL) e 50 mg/kg (5,80 ± 0,09 mg/dL) do extrato de gengibre do que no GC (7,55 ± 0,11 mg/dL) (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 25 mg/kg (1,34 ± 0,03 mg/dL) e 50 mg/kg (0,94 ± 0,03 mg/dL) do extrato de gengibre do que no GC (1,79 ± 0,02 mg/dL) (p<0,05)
Ali <i>et al.</i> , 2020 ³³	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de mercúrio	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 200 mg/kg (87,848 ± 1,889) de extrato de gengibre do que no GC (149,08±1,652) (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 200 mg/kg (244,67 ± 14,684) de extrato de gengibre do que no GC (437,77±24,013) (p<0,05)
Dawood <i>et al.</i> , 2022 ³⁴	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de cádmio	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 25 mg/kg de do que no GC (p<0,05)

Gabr <i>et al.</i> , 2019 ³⁵	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de cádmio	Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 25 mg/kg de zingerona do que no GC (p<0,05)
		Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 100 mg/kg (28,3 ± 2,3 mg/dL) e 200 mg/kg (25,6 ± 1,4 mg/dL) do extrato de gengibre do que no GC (89,6 ± 6,7 mg/dL) (p<0,01)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 100 mg/kg (1,00 ± 0,10 mg/dL) e 200 mg/kg (0,68 ± 0,14 mg/dL) do extrato de gengibre do que no GC (1,35 ± 0,12 mg/dL) (p<0,01)
		Clearance da creatinina	Maior nos grupos que receberam 100 mg/kg (0,32 ± 0,03 mL/min) e 200 mg/kg (0,39 ± 0,04 mL/min) do extrato de gengibre do que no GC (0,21 ± 0,02 mL/min) (p<0,01)
Akinyemi <i>et al.</i> , 2018 ³⁶	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de cádmio	Albuminúria	Níveis menores nos grupos que receberam 100 mg/kg (0,63 ± 0,03 mg/24h) e 200 mg/kg (0,25 ± 0,04 mg/24h) do extrato de do que no GC (1,63 ± 0,13 mg/24h) (p<0,01)
		Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 50 mg/kg de óleo essencial de gengibre (22,7±1,5 mg/dL) do que no GC (82,1±4,1 mg/dL) (p<0,05)
Amin <i>et al.</i> , 2021 ³⁷	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de chumbo	Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 50mg/kg de óleo essencial de gengibre (1,78±0,56 mg/dL) do que no GC (3,33±0,91 mg/dL) (p<0,05)
		Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 100 mg/kg (p<0,01) e 150 mg/kg (p<0,001) de zingerona do que no GC
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 100 mg/kg (p<0,01) e 150 mg/kg (p < 0,001) de zingerona do que no GC

Krim <i>et al.</i> , 2013 ³⁸	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de dicromato de potássio	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 2% de gengibre e 15 mg/kg de dicromato de potássio ($0,25 \pm 0,05$ g/dL), 2% de gengibre e 25mg/kg de dicromato de potássio ($0,32 \pm 0,02$ g/dL) do que no GC ($0,34 \pm 0,04$ mg/dL) ($p < 0,05$)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 2% de pó de gengibre e 15 mg/kg de dicromato de potássio ($11,60 \pm 1,60$ mg/dL), 2% de pó de gengibre e 25 mg/kg de dicromato de potássio ($13,8 \pm 2,60$ mg/dL) do que no GC ($15,30 \pm 2,70$ mg/dL) ($p < 0,05$)
Fathi <i>et al.</i> , 2021 ³⁹	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de etanol	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 1000 mg/kg ($16,5 \pm 1,14$ mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC ($28,8 \pm 1,67$ mg/dL) ($p < 0,05$)
		Creatinina sérica	Níveis menores no nos grupos que receberam 1000 mg/kg ($1,06 \pm 0,15$ mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC ($1,73 \pm 0,18$ mg/dL) ($p < 0,05$)
Song <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁰	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de lipossacarídeo L27	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu zingerona do que no GC ($p < 0,01$)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu zingerona do que no GC ($p < 0,01$)
Sakr <i>et al.</i> , 2011 ⁴¹	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de metalaxil	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 24mg/mL ($37,5 \pm 2,4$ mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC ($48,7 \pm 2,2$ mg/dL) ($p < 0,05$)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 24mg/mL ($0,73 \pm 0,04$ mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC ($1,42 \pm 0,02$ mg/dL) ($p < 0,05$)

Zahran <i>et al.</i> , 2017 ⁴²	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de nicotina	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 0,1 mg/kg (56,03 ± 2,94 mg/dL) nanopartículas de gengibre do que no GC (93,37 ± 4,52 mg/dL) (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 0,1mg/kg (0,36 ± 0,04 mg/dL) de nanopartículas de gengibre do que no GC (1,34 ± 0,11 mg/dL) (p<0,05)
Yang <i>et al.</i> , 2014 ⁴³	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de frutose	Ureia sérica	Não houve diferença entre os grupos
		Creatinina sérica	Não houve diferença entre os grupos
Gholampour <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁴	LR induzida por medicamento Nefrotóxico / Administração de sulfato ferroso	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 400 mg/kg (29,57 ± 1,92 mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC (39,42 ± 2,70 mg/dL) (p<0,001)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 400 mg/kg (0,54 ± 0,02 mg/dL) de extrato de gengibre do que no GC (0,62 ± 0,01 mg/dL) (p<0,01)
		Clearance da creatinina	Maior no grupo que recebeu 400 mg/kg (0,57 ± 0,05 mL/min) de extrato de gengibre do que no GC (0,39 ± 0,02 mL/min) (p<0,05)
Hamed <i>et al.</i> , 2012 ⁴⁵	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de tetracloreto de carbono	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu extrato de gengibre do que no GC (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu extrato de gengibre do que no GC (p<0,05)
Abd-Allah <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁶	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de tetracloreto de carbono	Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 500 mg/kg de pó de gengibre (0,790 ± 0,033 g/dL) do que no GC (0,980 ± 0,044 g/dL) (p<0,001)
		Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 50 mg/kg (15,13 ± 0,57 mg/dL) de extrato de

Saber <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁷	LR induzida por radiação/ Exposição a raios gama 2, 4 e 8 Gy	Creatinina sérica	gingibre do que no GC que recebeu a radiação 4 Gy (19,63 ± 0,13 mg/dL) (p<0,05) Níveis menores no grupo que recebeu 50 mg/kg (14,15 ± 0,43 mg/dL) de extrato de gingibre do que no GC que recebeu a radiação 8 Gy (21,91 ± 0,49 mg/dL) (p<0,05) Níveis menores no grupo que recebeu 50 mg/kg (0,528 ± 0,009 mg/dL) de extrato de gingibre do que no GC que recebeu a radiação 4 Gy (0,633 ± 0,013mg/dL) (p<0,05) Níveis menores no grupo que recebeu 50 mg/kg (0,520 ± 0,008 mg/dL) de extrato de gingibre do que no GC que recebeu a radiação 8 Gy (0,595 ± 0,010 mg/dL) (p<0,05)
Zammel <i>et al.</i> , 2022 ⁴⁸	LR induzida por substância nefrotóxica/ Administração de corticoterapia associada à ovariectomia	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 33,33 mg/kg (6,26 ± 0,15 µmol/L) do extrato de gingibre do que no GC (7,63 ± 0,29 µmol/L) (p<0,01)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 33,33 mg/kg (29,83 ± 1,19 µmol/L) do extrato de gingibre do que no GC (36,33 ± 1,08 µmol/L) (p<0,01)
Sherif <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁹	LR induzida por meio de contraste/ Administração de diatrizoato de meio de contraste de alta osmolaridade (Urografina 76%)	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 400 mg/kg de extrato de gengibre antes (76,26 ± 4,61 mg/dL) e durante a administração do contraste (72,62 ± 3,72 mg/dL) do que no GC (78,75 ± 1,58 mg/dL) (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 400 mg/kg de extrato de gengibre antes (0,927 ± 0,063 mg/dL) e durante a administração do contraste (0,86 ± 0,06 mg/dL) do que no GC (1,03 ± 0,16 mg/dL) (p<0,05)

Al-Qattan <i>et al.</i> , 2008 ⁵⁰	DRD/ Administração de estreptozotocina	Proteinúria	Níveis menores no grupo que recebeu 500 mg/kg do extrato de gengibre (5 ± 2 mg/24h) do que no GC (13 ± 2 mg/24h) ($p < 0,05$)
Thomson <i>et al.</i> , 2013 ⁵¹	DRD/ Administração de estreptozotocina	Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 500 mg/kg de extrato de gengibre ($72,01 \pm 1,33$ μ M) do que no GC ($100,31 \pm 1,18$ μ M) ($p < 0,05$)
		Albuminúria	Níveis menores no grupo que recebeu 500 mg/kg de extrato de gengibre ($0,074 \pm 0,009$ g/ 24h) do que no GC ($0,192 \pm 0,072$ g/24h) ($p < 0,05$) Relação albumina/creatinina urinária menor no grupo que recebeu 500 mg/kg de extrato de gengibre ($4,21 \pm 0,00004$ μ g/mg) do que no GC ($7,21 \pm 0,0007$ μ g/mg) ($p < 0,05$)
Al Malki <i>et al.</i> , 2018 ⁵²	DRD/ Administração de estreptozotocina	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu de 6-shogaol do que no GC ($p < 0,001$)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu de 6-shogaol do que no GC ($p < 0,001$)
		Proteinúria	Níveis menores no grupo que recebeu de 6-shogaol do que no GC ($p < 0,001$)
Al Hroob <i>et al.</i> , 2018 ¹²	DRD/ Administração de estreptozotocina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 400 mg/kg ($39,10 \pm 2,18$ mg/dL) ($p < 0,05$) e 800 mg/kg ($36,91 \pm 1,92$ mg/dL) ($p < 0,01$) do extrato de gengibre do que no GC ($49,93 \pm 3,05$ mg/dL)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 400 mg/kg ($1,24 \pm 0,05$ mg/dL) e 800 mg/kg ($0,98 \pm 0,07$ mg/dL) do extrato de gengibre do que no GC ($1,74 \pm 0,08$ mg/dL) ($p < 0,001$)
		Albuminúria	Níveis menores nos grupos que receberam 400 mg/kg ($3,40 \pm 0,67$ mg/dL) e 800 mg/kg ($1,51$

			$\pm 0,34$ mg/dL) do extrato de do que no GC ($11,51 \pm 0,92$ mg/dL) ($p < 0,001$)
Payami <i>et al.</i> , 2019 ⁵³	DRD/ Administração de estreptozotocina	Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 400 mg/kg ($45,74 \pm 6,18$ μ mol/L) do extrato de gengibre do que no GC ($66,74 \pm 4,44$ μ mol/L) ($p < 0,05$)
		Proteinúria	Níveis menores nos grupos que receberam 200 mg/kg ($13,99 \pm 2,43$ g/24 horas) e 400 mg/kg ($5,26 \pm 0,7$ g/24 horas) do extrato de gengibre do que no GC ($25,11 \pm 5,76$ g/24 horas) ($p < 0,05$)
Almatroodi <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁴	DRD/ Administração de estreptozotocina	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 10 mg/kg (26,7 mg/dL) de zingerona foram do que no GC (39,9 mg/dL) ($p < 0,05$)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 10 mg/kg (89,39 μ mol/L) de zingerona do que no GC (109,7 μ mol/L) ($p < 0,05$)
Rehman <i>et al.</i> , 2019 ⁵⁵	DRD/ Administração de estreptozotocina e dieta hperlipídica	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 50 mg/kg ($39,63 \pm 3,69$ IU/) ($p < 0,05$) e 100 mg/kg ($29,62 \pm 2,31$ IU/L) ($p < 0,001$) de zingerona do que no GC ($53,22 \pm 3,16$ IU/L)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 50 mg/kg ($2,99 \pm 0,22$ IU/L) ($p < 0,05$) e 100 mg/kg ($1,87 \pm 0,12$ IU/L) ($p < 0,001$) de zingerona do que no GC ($3,98 \pm 0,31$ IU/L)
Cui <i>et al.</i> , 2018 ⁵⁶	DRD/ Mutação no receptor da leptina que leva ao desenvolvimento de obesidade e DM2	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu zingerona foram significativamente menores do que no GC ($p < 0,05$)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu zingerona do que no GC ($p < 0,05$)

		Albuminúria	Relação albumina/creatinina urinária menor no grupo que recebeu zingerona do que no GC (p<0,05)
Xu <i>et al.</i> , 2018 ⁵⁷	DRD/ Animais com obesidade e DM2	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 25 e 50 mg/kg de 6-shogaol do que no GC (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 25 e 50 mg/kg de 6-shogaol do que no GC (p<0,05)
		Albuminúria	Albuminúria de 24 horas e relação albumina/creatinina urinária menor nos grupos que receberam 25 e 50 mg/kg de 6-shogaol do que no GC (p<0,05)
Uz <i>et al.</i> , 2009 ⁵⁸	LRA induzida por isquemia/ Isquemia renal bilateral	Ureia sérica	Não houve diferença entre os grupos
		Creatinina sérica	Não houve diferença entre os grupos
Han <i>et al.</i> , 2019 ⁵⁹	LRA induzida por isquemia/ Nefrectomia direita	Ureia sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 6-shogaol do que no GC (p<0,05)
		Creatinina sérica	Níveis menores no grupo que recebeu 6-shogaol do que no GC (p<0,05)
Mahmoud <i>et al.</i> , 2012 ⁶⁰	LRA induzida por isquemia/ Isquemia renal e LRC induzida por substância nefrotóxica/ Administração de adenina	Ureia sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 500 mg/kg de extrato de gengibre (66,33± 4,32 mg/dL) do que no GC com LRA (159,83 ± 2,84 mg/dL) (p<0,05) Níveis menores nos grupos que receberam 500 mg/kg de extrato de gengibre (57,40 ± 5,50 mg/dL) do que no GC com LRC (163,90 ± 4,20 mg/dL) (p<0,05)

Creatinina sérica	Níveis menores nos grupos que receberam 500 mg/kg de extrato de gengibre ($2,55 \pm 0,21$ mg/dL) do que no GC com LRA ($6,81 \pm 0,56$ mg/dL) ($p < 0,05$) Níveis menores nos grupos que receberam 500 mg/kg de extrato de gengibre ($3,20 \pm 0,25$ mg/dL) do que no GC com LRC ($6,10 \pm 0,03$ mg/dL) ($p < 0,05$)
-------------------	--

Fonte: Elaborado pelas autoras.

DRD= Doença Renal do Diabetes; DM= Diabetes Mellitus; DM2= Diabetes Mellitus tipo 2; LRA= Lesão Renal Aguda; LRC= Lesão Renal Crônica; LR= Lesão Renal; GC= grupo controle.

A LR induzida por medicamento nefrotóxico foi o modelo animal de nefropatia mais utilizado pelos estudos (n=18, 39%)^{15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32}. Os medicamentos nefrotóxicos utilizados para indução da nefropatia foram: cisplatina (n=9, 50%)^{19,20,21,22,23,24,25,26,27}; gentamicina (n=4, 22%)^{15,16,17,18}; ciclosporina (n=1, 6%)²⁸; acetaminofeno (n=1, 6%)²⁹; adriamicina (n=1, 6%)³⁰; doxorubicina (n=1, 6%)³¹; vancomicina (n=1, 6%)³². A DRD foi outro modelo animal de nefropatia utilizado nos estudos (n=9, 20%)^{12,50,51,52,53,54,55,56,57}. O método de indução do DM mais utilizado foi a administração de estreptozocina^{12,50,51,52,53,54} (n=6, 67%).

Outros modelos animais de nefropatia utilizados foram: nefropatia induzida por cádmio (n=3, 6%)^{34,35,36}; tetracloreto de carbono (n=2, 4%)^{45,46}; mercúrio (n=1, 2%)³³; chumbo (n=1, 2%)³⁷; dicromato de potássio (n=1, 2%)³⁸; etanol (n=1, 2%)³⁹; lipossacarídeo L27 (n=1, 2%)⁴⁰; metalaxil (n=1, 2%)⁴¹; nicotina (n=1, 2%)⁴²; frutose (n=1, 2%)⁴³; sulfato ferroso (n=1, 2%)⁴⁴; diatrizoato de meio de contraste de alta osmolaridade (Urografina 76%) (n=1, 2%)⁴⁹; exposição a raios gama (n=1, 2%)⁴⁷; corticoterapia associada a ovariectomia (n=1, 2%)⁴⁸; isquemia renal bilateral (n=1, 2%)⁵⁸ isquemia/nefrectomia direita (n=1, 2%)⁵⁹; e LRA induzida por isquemia renal e LRC induzida por adenina (n=1, 2%)⁶⁰.

Dentre os nove estudos^{19,20,21,22,23,24,25,26,27} que utilizaram o modelo animal de nefropatia induzida pela cisplatina, todos (100%) avaliaram os níveis séricos de creatinina, e todos eles observaram que os níveis de creatinina reduziram após o tratamento. Oito estudos^{19,20,22,23,24,25,26,27} (89%) avaliaram os níveis séricos de ureia e todos verificaram uma redução dos níveis de ureia após o tratamento. Apenas um estudo²¹ (11%) avaliou a proteinúria e verificou a sua redução após o tratamento. Apenas um estudo¹⁹ (11%) avaliou o *clearance* da creatinina, o qual aumentou após o tratamento.

Dentre os quatro estudos^{15,16,17,18} que utilizaram o modelo animal de nefropatia induzida por gentamicina, todos (100%) avaliaram os níveis séricos de creatinina e encontraram uma redução dos níveis de creatinina após o tratamento. Todos os estudos avaliaram o nível sérico de ureia, dentre eles, três^{16,17,18} (75%) encontraram uma redução dos níveis de ureia após o tratamento. Apenas um estudo¹⁷ (25%) avaliou a proteinúria e verificou a sua redução após o tratamento. Apenas um estudo¹⁷ (25%) avaliou o *clearance* da creatinina, o qual aumentou após o tratamento.

Dentre os nove estudos^{12,50,51,52,53,54,55,56,57} que avaliaram a DRD, oito^{12,51,52,53,54,55,56,57} (88%) avaliaram os níveis séricos de creatinina e verificaram a redução após o tratamento. Seis estudos^{12,52,54,55,56,57} (75%) avaliaram os níveis séricos de ureia e verificaram a redução após o tratamento. Três estudos^{50,52,53} (33%) avaliaram a proteinúria e verificaram a redução após o

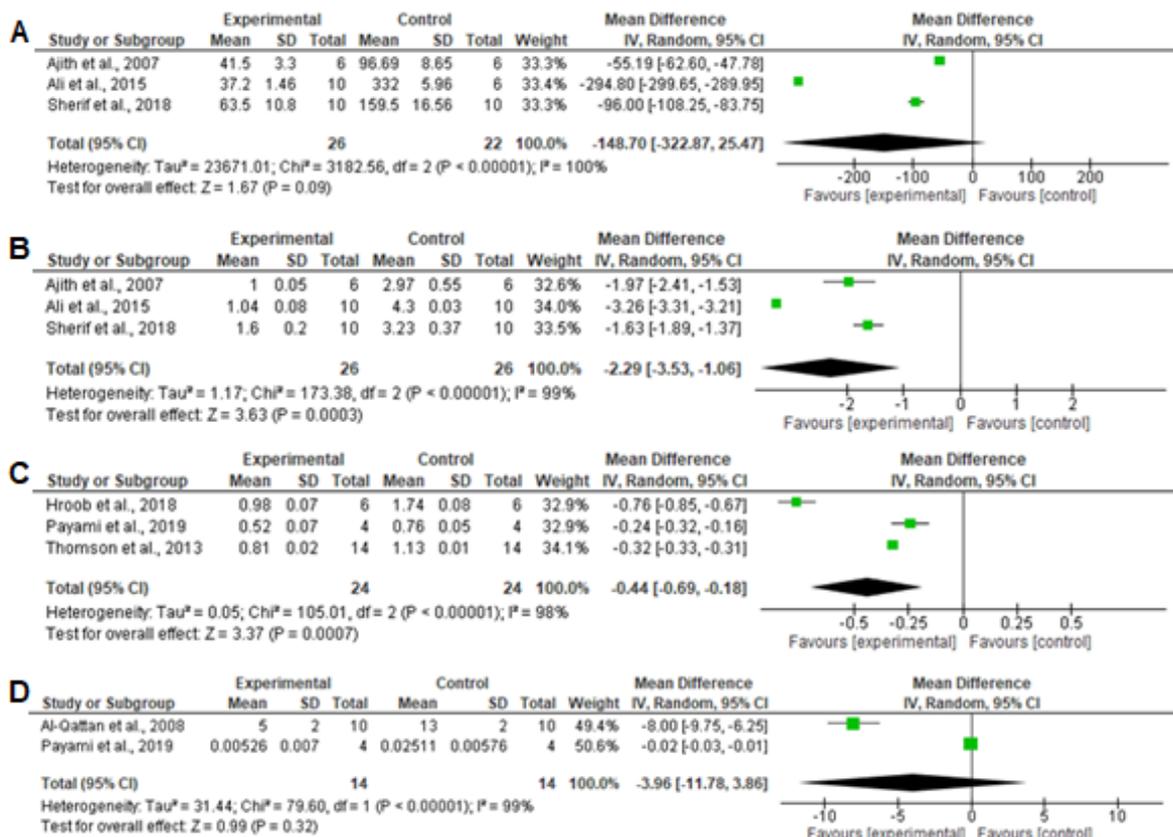
tratamento. Quatro estudos^{12,51,56,57} (44%) avaliaram a albuminúria e verificaram a redução após o tratamento.

Dentre os dois estudos^{45,46} que avaliaram a nefropatia induzida pelo tetracloreto de carbono, ambos (100%) avaliaram os níveis de creatinina sérica e verificaram a redução após o tratamento. Apenas um estudo⁴⁵ (50%) avaliou os níveis séricos de ureia e verificou a sua redução após o tratamento.

Os estudos que avaliaram nefropatia induzida por ciclosporina²⁸; adriamicina³⁰; doxorubicina³¹; vancomicina³²; mercúrio³³; cádmio^{34, 35, 36}; chumbo³⁷; dicromato de potássio³⁸; etanol³⁹; lipossacarídeo L27⁴⁰; metalaxil⁴¹; nicotina⁴²; sulfato ferroso⁴⁴; diatrizoato de meio de contraste de alta osmolaridade (Urografina 76%)⁴⁹; exposição a raios gama⁴⁷; corticoterapia associada a ovariectomia⁴⁸; isquemia/nefrectomia direita⁵⁹; e LRA induzida por isquemia renal e LRC induzida por adenina⁶⁰ verificaram a redução dos níveis séricos de creatinina e ureia ao final do tratamento. Dentre esses, três estudos^{28,35,44} avaliaram também o *clearance* da creatinina, o qual aumentou após o tratamento. Um estudo³⁵ avaliou a albuminúria e verificou a sua redução após o tratamento. O estudo que investigou a nefropatia induzida por acetaminofeno²⁹ avaliou apenas os níveis séricos de ureia e verificou a sua redução após o tratamento.

Os resultados das meta-análises estão apresentados na Figura 2.

Figura 2. Meta-análises dos estudos: A – Estudos que avaliaram o efeito do extrato bruto do *Zingiber officinale* nos níveis séricos de ureia de ratos com lesão renal induzida por cisplatina. B – Estudos que avaliaram o efeito do extrato bruto do *Zingiber officinale* nos níveis séricos de creatinina de ratos com lesão renal induzida por cisplatina. C – Estudos que avaliaram o efeito do extrato bruto do *Zingiber officinale* nos níveis séricos de creatinina de ratos com doença renal do diabetes induzida por meio da administração de estreptozotocina. D – Estudos que avaliaram o efeito do extrato bruto do *Zingiber officinale* na proteinúria de ratos com doença renal do diabetes induzida por meio da administração de estreptozotocina.



Fonte: Elaborado pelas autoras.

Três estudos^{20,22,25} incluídos nas meta-análises utilizaram o modelo animal de nefropatia induzida pela cisplatina e avaliaram o efeito do extrato bruto do *Zingiber officinale* nos níveis séricos de creatinina e ureia. Foi utilizado o modelo randômico para realização das meta-análises, pois os estudos eram heterogêneos ($p < 0,00001$ e $I^2 = 100\%$ para a ureia e $p < 0,00001$ e $I^2 = 99\%$ para a creatinina). As meta-análises demonstraram que o tratamento com o extrato bruto do *Zingiber officinale* reduziu significativamente os níveis séricos de creatinina, mas não os de ureia, sendo a diferença entre as médias dos níveis séricos de creatinina e ureia entre o grupo intervenção e o grupo controle de $-2,29$ mg/dL $[-3,53$ mg/dL, $-1,06$ mg/dL] e $p = 0,0003$ e $-148,70$ mg/dL $[-322,87$ mg/dL, $25,47$ mg/dL] e $p = 0,09$, respectivamente.

Quatro estudos^{12,50,51,53} incluídos nas meta-análises utilizaram o modelo animal de DRD, sendo que três destes^{12,51,53} avaliaram o efeito do extrato bruto do *Zingiber officinale* nos níveis séricos de creatinina e dois^{50,53} na proteinúria. Foi utilizado o modelo randômico para realização destas meta-análises, pois os estudos eram heterogêneos ($p < 0,00001$ e $I^2 = 98\%$ para creatinina e $p < 0,00001$ e $I^2 = 99\%$ para proteinúria). As meta-análises demonstraram que o tratamento com extrato bruto do *Zingiber officinale* reduziu significativamente os níveis séricos de creatinina,

mas não a proteinúria, sendo a diferença entre as médias dos níveis séricos de creatinina e proteinúria entre o grupo intervenção e o grupo controle de -0,32 mg/dL [-0,33 mg/dL, -0,31 mg/dL] e $p=0,0007$ e -3,96 mg/dL [-11,78 mg/dL, 3,86 mg/dL] e $p=0,32$, respectivamente.

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos por meio da escala SYRCLE estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Avaliação da qualidade dos estudos de acordo com a ferramenta SYRCLE.

Autor/Ano	Viés de Seleção		Viés de Performance		Viés de Detecção		Viés de Atrito	Viés de Relato	Outras Fontes de Viés	
	1	2	4	5	6	7				
	3						8	9	10	
Lakshmi <i>et al.</i> , 2010 ¹⁵	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Ademiluyi <i>et al.</i> , 2012 ¹⁶	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Rodrigues <i>et al.</i> , 2014 ¹⁷	A	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Hegazy <i>et al.</i> , 2016 ¹⁸	A	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Kuhad <i>et al.</i> , 2006 ¹⁹	A	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Ajith <i>et al.</i> , 2007 ²⁰	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Damião <i>et al.</i> , 2013 ²¹	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Ali <i>et al.</i> , 2015 ²²	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Elseweidy <i>et al.</i> , 2016 ²³	A	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Alibakshi <i>et al.</i> , 2018 ²⁴	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Xerife <i>et al.</i> , 2017 ²⁵	A	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Kandemir <i>et al.</i> , 2019 ²⁶	B	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Gwon <i>et al.</i> , 2021 ²⁷	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Adekunle <i>et al.</i> , 2018 ²⁸	A	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Bakr <i>et al.</i> , 2019 ²⁹	A	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Elshopakey <i>et al.</i> , 2021 ³⁰	A	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Ajith <i>et al.</i> , 2008 ³¹	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Kandemir <i>et al.</i> , 2018 ³²	A	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Ali <i>et al.</i> , 2020 ³³	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Dawood <i>et al.</i> , 2022 ³⁴	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Gabr <i>et al.</i> , 2019 ³⁵	A	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Akinyemi <i>et al.</i> , 2018 ³⁶	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Amin <i>et al.</i> , 2021 ³⁷	A	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Krim <i>et al.</i> , 2013 ³⁸	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Fathi <i>et al.</i> , 2021 ³⁹	B	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Song <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁰	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Sakr <i>et al.</i> , 2011 ⁴¹	B	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Zahran <i>et al.</i> , 2017 ⁴²	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Yang <i>et al.</i> , 2014 ⁴³	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Gholampour <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁴	A	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Hamed <i>et al.</i> , 2012 ⁴⁵	A	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Abd-Allah <i>et al.</i> , 2016 ⁴⁶	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Saberi <i>et al.</i> , 2017 ⁴⁷	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Zammel <i>et al.</i> , 2022 ⁴⁸	B	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Sherif <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁹	A	B	A	B	A	A	A	?	B	B

Al-Qattan et al., 2008 ⁵⁰	A	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Thomson et al., 2013 ⁵¹	A	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Al Malki et al., 2018 ⁵²	B	B	A	B	A	A	A	?	B	?
Al Hroob et al., 2018 ¹²	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Payami et al., 2019 ⁵³	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Almatroodi et al., 2021 ⁵⁴	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Rehman et al., 2019 ⁵⁵	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Cui et al., 2018 ⁵⁶	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Xu et al., 2018 ⁵⁷	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Uz et al., 2009 ⁵⁸	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Han et al., 2019 ⁵⁹	A	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Mahmoud et al., 2012 ⁶⁰	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 incerto de viés. Fonte: Hooijmans *et al.*, 2014¹⁴

Série de alocação: Distribuição de forma aleatória dos grupos controle e intervenção (que receberam o gengibre) em dezessete artigos e em trinta não foi informado se a distribuição do GC e GI foi 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 todos os artigos; 5- Cegamento: Não foi descrito em nenhum artigo se houve conhecimento do pesquisador em relação a quais animais recebiam gengibre ou placebo; 6- Avaliação aleatória do desfecho: Em nenhum artigo foi relatado 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 gengibre ou placebo na avaliação do desfecho; 8- Resultado do desfecho incompleto: Em vinte e três artigos não foi especificado se houve a utilização da mesma quantidade de animais no início do estudo e no desfecho. Em vinte e três artigos a quantidade de animais no início do estudo e no desfecho foi a mesma. Apenas um artigo o número do desfecho foi menor que o 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: Trita e um estudos declararam não haver conflito de interesses. Em dezesseis estudos não foi declarado se houve conflito de interesses entre os autores.

A maioria dos estudos incluídos relataram ter sido aprovados pelo Comitê de Ética, com exceção de quatro estudos^{25,38,46,49}.

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática demonstraram que o *Zingiber officinale* apresenta efeito nefroprotetor em diferentes modelos animais de nefropatia. Os resultados das meta-análises reforçam esse efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale*, o qual reduziu os níveis séricos de creatinina nos modelos animais de DRD e nefropatia induzida pela cisplatina.

A DRD consiste em uma das principais causas de DRC, e seu tratamento ainda é um desafio⁹. Sete estudos incluídos nesta revisão sistemática utilizaram o modelo animal de DRD para avaliar o efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale* e todos observaram a melhora dos parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal. A meta-análise ainda demonstrou uma redução significativa nos níveis séricos de creatinina dos animais com DRD que receberam o extrato bruto do *Zingiber officinale*. Contudo, não foi observada uma redução significativa na

proteinúria na meta-análise, o que pode ser decorrente da grande heterogeneidade apresentada entre os estudos.

Os efeitos benéficos do gengibre na DRD podem ser justificados pelos diversos mecanismos nefroprotetores que o mesmo apresenta¹². Ao ser administrado, promove efeito hipoglicemiante, o que reduz a formação dos produtos finais de glicação avançada (AGEs). O acúmulo de AGEs no organismo contribui para o espessamento da membrana basal glomerular, o que compromete a filtração e resulta em perda da função do glomérulo⁶¹.

Os estudos descrevem ainda sobre o efeito antioxidante do gengibre, capaz de reduzir os radicais livres e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs)^{12,52,54,55,56,57}. O estresse oxidativo é um fator de grande importância no desenvolvimento da DRD, sendo gerado em decorrência principalmente do estado hiperglicêmico⁶². O aumento dos AGEs influencia na formação de EROs, que por sua vez, contribui para o aumento de enzimas que degradam a matriz extracelular. Tais enzimas causam danos estruturais nos rins, espessamento das membranas glomerulares e tubulares, levando à fibrose renal⁶².

Outro fator ligado ao estresse oxidativo é o fator nuclear eritroide 2 (Nrf2), considerado o regulador chave da resposta antioxidante do organismo, sendo responsável por induzir a expressão de genes que codificam proteínas e enzimas antioxidantes. Em condições fisiológicas normais, a quantidade de Nrf2 se mantém sempre reduzida. Porém, indivíduos com DM sofrem exposição de estímulos estressores, como aumento de EROs, o que leva ao desequilíbrio do Nrf2⁶³. Xu *et al.* (2018) demonstraram que a expressão de Nrf2 nos tecidos renais de camundongos com DRD é muito baixa. No entanto, a administração do gengibre aumentou significativamente a expressão do mRNA que codifica a proteína Nrf2 nos tecidos renais destes camundongos⁵⁸. Cui *et al.* (2018) ainda verificaram que a diminuição da expressão de NADPH oxidase 4 em animais, após a administração do gengibre, foi responsável pela atividade farmacológica antioxidante da planta⁵⁶.

Além disso, a atividade anti-inflamatória do *Zingiber officinale* também foi identificada. A produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo DM promove o desenvolvimento de LR, aumento da permeabilidade das células endoteliais, culminando com o surgimento de proteinúria e levando à redução da taxa de filtração glomerular. Este processo inflamatório ainda provoca a produção de EROs e outros radicais livres, gerando estresse oxidativo⁵⁵. O tratamento com *Zingiber officinale* diminuiu significativamente os níveis de vários marcadores inflamatórios, tais como fator de necrose tumoral alfa, proteína quimiotática de monócitos 1, interleucinas 6, interleucina 1 e interleucina 33 no rim de ratos diabéticos^{12,54,55,57}.

Outra causa comum de LRA e LRC é a administração de fármacos potencialmente nefrotóxicos⁸. Portanto, é interessante o uso de medicamentos nefroprotetores que possam ser utilizados concomitantemente a esses fármacos, a fim de evitar esse efeito nefrotóxico. Nesse sentido, o *Zingiber officinale* também tem se mostrado promissor⁶.

Dezoito estudos incluídos nesta revisão sistemática utilizaram o modelo animal de LR induzida por medicamento nefrotóxico para avaliar o efeito nefroprotetor do *Zingiber officinale*. Dentre estes, dezessete observaram a melhora dos parâmetros bioquímicos de avaliação da função renal analisados. Em apenas um estudo, não foi observada uma redução significativa da ureia sérica¹⁵. A meta-análise ainda demonstrou uma redução significativa nos níveis séricos de creatinina dos animais com LR induzida por cisplatina que receberam o extrato bruto do *Zingiber officinale*. Não foi observada uma redução significativa nos níveis séricos de ureia na meta-análise, o que pode ser decorrente da grande heterogeneidade apresentada entre os estudos.

De forma geral, os estudos evidenciaram que os efeitos farmacológicos do gengibre relacionados com a melhora da LR induzida por medicamento nefrotóxico provém de suas propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antiapoptótica e antifibrótica^{18,20,23,24,30,31}.

Segundo Hegazy *et al.* (2016), os radicais livres são responsáveis pela degeneração das células renais, o que leva à insuficiência renal em caso de toxicidade induzida por medicamentos nefrotóxicos, como é o caso da gentamicina. Este fármaco é amplamente utilizado contra infecções graves e potencialmente fatais causadas por bactérias aeróbicas Gram-negativas, pertencentes a classe dos aminoglicosídeos. O acúmulo de gentamicina nas células tubulares proximais renais promove o aumento da formação de radicais livres e dos marcadores de estresse oxidativo: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico renal (TBARS) e glutatona de forma reduzida (GSH). Porém, após a administração do gengibre, os níveis de TBARS diminuíram significativamente, enquanto que o consumo de GSH causado pela gentamicina foi significativamente atenuado, comprovando a capacidade do gengibre de eliminação de radicais livres¹⁸. Outros estudos ainda demonstraram o efeito antioxidante do *Zingiber officinale*, através da prevenção significativa da diminuição dos sistemas antioxidantes renais superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase, causada pela cisplatina, fármaco quimioterápico e nefrotóxico^{19,20}.

A maioria dos fármacos nefrotóxicos desencadeiam ainda eventos inflamatórios e a morte celular apoptótica, o que desempenha um papel importante na patogênese da nefrotoxicidade induzida por esses medicamentos, uma vez que, tais eventos afetam diretamente as células epiteliais tubulares proximais renais, levando à isquemia tubular renal e

a danos túbulo-intersticiais agudos⁶⁴. Diante disso, as propriedades anti-inflamatórias do gengibre foram observadas em diferentes estudos, os quais verificaram que os níveis dos marcadores inflamatórios fator nuclear kappa B, linfoma de células B-3, interleucina-1, interleucina-33 e fator de necrose tumoral alfa reduziram significativamente após a administração do gengibre em modelos animais de nefropatia induzida pela cisplatina²¹, adriamicina³⁰ e vancomicina³².

A apoptose é um processo normal de morte celular impulsionado por vários estímulos fisiológicos e patológicos, porém a morte celular apoptótica possui um papel crítico na patogênese da nefrotoxicidade induzida por fármacos nefrotóxicos²⁶. Estímulos apoptóticos provocam a liberação do citocromo c das mitocôndrias, o que gera uma série de reações, levando à ativação das caspases, culminando na morte celular⁶⁵. Alguns estudos demonstraram que a LR é suprimida através da inibição do apoptose via mitocondrial. A administração do gengibre promoveu a redução significativa da expressão do gene caspase-3 e dos níveis da proteína p53, relacionados a morte celular apoptótica na nefropatia induzida por gentamicina¹⁸, vancomicina²⁶, adriamicina³⁰ e cisplatina³².

A fibrose renal é uma das principais manifestações da DRC, caracterizada principalmente por cicatriz que leva à glomeruloesclerose e lesão túbulo-intersticial. O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), em níveis elevados, induz a hipertrofia glomerular, promove o acúmulo de matriz extracelular em vários tipos celulares, incluindo fibroblastos, aumentando a produção de colágeno. O fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1) também promove o desenvolvimento de fibrose renal. O estudo de Elseweidy *et al.* (2016) demonstrou o efeito antifibrótico do gengibre no modelo animal de LR induzida pela administração de cisplatina, o qual promoveu a inibição de IGF-1 e TGF- β 1, e o aumento do fator de crescimento de hepatócito, o qual protegeu o tecido renal da fibrose, por apresentar efeito antagônico às ações pró-fibróticas do TGF- β 1²³.

Os efeitos farmacológicos nefroprotetores do *Zingiber officinale* também foram observados em modelos animais de LR induzida pela administração de substâncias nefrotóxicas, tais como cádmio^{34,35,36}, nicotina⁴², frutose⁴³ e etanol³⁹, e em modelo animal de LR induzida por exposição a raios gama⁴⁷ e por isquemia^{58,59,60}. O efeito nefroprotetor do gengibre nesses modelos animais também é decorrente das propriedades farmacológicas antioxidante, anti-inflamatória e antiapoptótica^{34,36,39,58,59}.

Dos 47 estudos incluídos nessa revisão, apenas dois estudos não observaram diferença significativa entre os grupos com relação aos marcadores bioquímicos de avaliação da função renal^{43,58}, sendo que o estudo de Yang *et al.* (2014) foi o único que utilizou a frutose como

substância nefrotóxica para induzir LR. A variação existente entre os estudos com relação ao componente da planta utilizado, modelo animal, dose administrada, tipo de camundongo, tamanho amostral e duração do tratamento pode justificar a divergência dos resultados, e consiste em uma limitação da presente revisão sistemática. Outras limitações consistem na ausência de ensaios clínicos e o resultado da avaliação da qualidade, na qual muitos estudos apresentaram alto risco de viés em alguns critérios. Além disso, os resultados das meta-análises devem ser interpretados com cautela, já que estas apresentaram grande heterogeneidade e poucos estudos foram incluídos nas mesmas.

Em contrapartida, foram encontrados muitos estudos que avaliaram o efeito nefroprotetor do gengibre e a maioria desses estudos comprovaram esse efeito em diferentes modelos animais. Além disso, o gengibre é considerado um fitoterápico seguro com apenas poucos e insignificantes efeitos adversos, tais como, diarreia, azia e irritação gástrica, se usado em altas doses⁶⁶, e a inalação de pó de gengibre pode causar alergia⁶⁷. A planta possui interação medicamentosa com poucos fármacos, como a ranitidina ou lansoprazol, pois estimula a produção de ácido no estômago, comprometendo a ação desses medicamentos⁶⁸. Em doses baixas, seu uso pode ser tido como inócua, o que reforça ainda mais os seus benefícios⁶⁶.

Pelo exposto, verificou-se por meio da literatura que o *Zingiber officinale* apresenta efeito nefroprotetor em estudos pré-clínicos, o que sugere a necessidade do desenvolvimento de ensaios clínicos para comprovar este efeito em humanos. Uma vez comprovado, o gengibre possui grande potencial para ser amplamente utilizado na prática clínica e beneficiar a saúde pública.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática e meta-análise demonstrou que o *Zingiber officinale* apresenta efeito nefroprotetor em modelos animais de DRD e LR induzida por medicamentos ou substâncias potencialmente nefrotóxicas. Diante disso, o uso do *Zingiber officinale* na prática clínica como adjuvante na farmacoterapia da DRC e na proteção da nefrotoxicidade induzida por medicamentos é bastante promissor. Portanto, é necessária a realização de ensaios clínicos para a comprovação da eficácia do uso do *Zingiber officinale* como nefroprotetor em humanos.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não haver conflito de interesses com relação à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaz A, Jorge M. Gengibre. Plantas medicinais, codimentares e aromáticas. Folder Formato Eletrônico. Corumbá: Embrapa Pantanal, 2006.
2. Liu Y, Liu J, Zhang Y. Research Progress on Chemical Constituents of *Zingiber officinale* Roscoe. Biomed Res Inst [internet]. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31930125/>. DOI: 10.1155/2019/5370823
3. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, Gan RY, Corke H, Beta T, et al. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). Foods [Internet]. 2019; 8(6):185. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151279/>. DOI: 10.3390/foods8060185
4. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. Food Chem Toxicol [Internet]. 2008; 46(2):409-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950516/>. DOI: 10.1016/j.fct.2007.09.085
5. Pang X, Cao J, Wang D, Qiu J, Kong F. Identification of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) Volatiles and Localization of Aroma-Active Constituents by GC-Olfactometry. J Agric Food Chem [Internet]. 2017; 65(20):4140-4145. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28393526/>. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b00559.
6. Santos R. Potencial nefroprotetor do 8-gingerol isolado do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) frente à toxicidade induzida por cisplatina [Dissertação]. Fortaleza: UFC; 2019.
7. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. Am Fam Physician [Internet]. 2007; 75(10):1487-96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17555141/>.
8. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2018; 13(12):1897-1908. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622670/>. Doi:10.2215/CJN.00150118.
9. Monteiro MAC, Silva GS, Santos LS, Studart RMB, Guerra DR. Doença renal crônica: características dos pacientes que aguardam o transplante renal. Rev. Enferm. UFPI [internet]. 2018; 7(2):18-22. Disponível em: <https://www.ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/7019>. DOI: 10.26694/2238-7234.7218-22.
10. Coleman CI, Weeda ER, Kharat A, Bookhart B, Baker WL. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on renal and mortality outcomes in people with Type 2 diabetes and proteinuria. Diabet Med [Internet]. 2020;

- 37(1):44-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31407377/>. DOI: 10.1111/dme.14107.
11. Akash MS, Rehman K, Tariq M, Chen S. *Zingiber officinale* and Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from Experimental Studies. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* [Internet]. 2015; 25(2):91-112. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26080605/>. DOI: 10.1615/2015013358.
 12. Al Hroob AM, Abukhalil MH, Alghonmeen RD, Mahmoud AM. Ginger alleviates hyperglycemia-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis and protects rats against diabetic nephropathy. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018; 106:381-389. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966984/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.148.
 13. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
 14. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014; 14-43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667063/>. DOI:10.1186/1471-2288-14-43.
 15. Lakshmi BVS, Sudhakar M. Protective Effect of *Zingiber officinale* on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *International Journal of Pharmacology* [Internet]. 2010; 58-62. Disponível em: <https://scialert.net/previous.php?issn=1811-7775>. DOI:10.3923/ijp.2010.58.62.
 16. Ademiluyi AO, Oboh G, Ogunsuyi OB, Akinyemi AJ. Attenuation of gentamycin-induced nephrotoxicity in rats by dietary inclusion of ginger (*Zingiber officinale*) and turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes. *Nutr Health* [Internet]. 2012; 21(4):209-18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24197862/>. DOI: 10.1177/0260106013506668.
 17. Rodrigues FA, Prata MM, Oliveira IC, Alves NT, Freitas RE, Monteiro HS, et al. Gingerol fraction from *Zingiber officinale* protects against gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014; 58(4):1872-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24395230/>. DOI: 10.1128/AAC.02431-13.
 18. Hegazy AM, Mosaed MM, Elshafey SH, Bayomy NA. 6-gingerol ameliorates gentamicin induced renal cortex oxidative stress and apoptosis in adult male albino rats. *Tissue Cell* [Internet]. 2016; 48(3):208-16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27036327/>. DOI: 10.1016/j.tice.2016.03.006.
 19. Kuhad A, Tirkey N, Pilkhwal S, Chopra K. 6-Gingerol prevents cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Biofactors* [Internet]. 2006; 26(3):189-200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16971750/>. DOI: 10.1002/biof.5520260304.

20. Ajith TA, Nivitha V, Usha S. *Zingiber officinale* Roscoe alone and in combination with alpha-tocopherol protect the kidney against cisplatin-induced acute renal failure. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2007;45(6):921-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210214/>. DOI: 10.1016/j.fct.2006.11.014.
21. Damião MJ, Giannocco G, Grespan R, Silva EL, Duarte JS, Maciel R, et al. Ginger Essential Oil Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* [Internet]. 2013; (6): 959-65 Disponível em: <https://www-embase.ez32.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L370572627>. DOI: 10.4314/tjpr.v12i6.14
22. Ali DA, Abdeen AM, Ismail MF, Mostafa MA. Histological, ultrastructural and immunohistochemical studies on the protective effect of ginger extract against cisplatin-induced nephrotoxicity in male rats. *Toxicol Ind Health* [Internet]. 2015; 31(10):869-80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23552260/>. DOI: 10.1177/0748233713483198.
23. Elseweidy MM, Zaghloul MS, Younis NN. 10-DHGD ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2016; 83:241-246. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27376779/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.06.032.
24. Alibakhshi T, Khodayar MJ, Khorsandi L, Rashno M, Zeidooni L. Protective effects of zingerone on oxidative stress and inflammation in cisplatin-induced rat nephrotoxicity. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018; 105:225-232. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857302/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.085.
25. Xerife M, Abas A, Rahman B. Protective effect of ginger extract against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Biochemistry cards* [Internet]. 2017; 13(1): 230-247. Disponível em: https://blj.journals.ekb.eg/article_47613.html. DOI: 10.21608/blj.2017.47613
26. Kandemir FM, Yildirim S, Caglayan C, Kucukler S, Eser G. Protective effects of zingerone on cisplatin-induced nephrotoxicity in female rats. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2019; 26(22):22562-22574. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165450/>. DOI: 10.1007/s11356-019-05505-3.
27. Gwon MG, Gu H, Leem J, Park KK. Protective Effects of 6-Shogaol, an Active Compound of Ginger, in a Murine Model of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *Molecules* [Internet]. 2021; 26(19):5931. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34641472/>. DOI: 10.3390/molecules26195931.
28. Adekunle IA, Imafidon CE, Oladele AA, Ayoka AO. Ginger polyphenols attenuate cyclosporine-induced disturbances in kidney function: Potential application in adjuvant transplant therapy. *Pathophysiology* [Internet]. 2018; 25(2):101-115. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433768/>. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.02.001.
29. Bakr, Alaa F. Assessment of Ginger Extract and Ginger Nanoparticles Protective Activity against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats. *Pakistan Veterinary Journal* [Interet]. 2019; 479-86. Disponível em: <https://www->

embase.ez32.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1
&id=L630821488 DOI: 10.29261/pakvetj/2019.060

30. Elshopakey G, Almeer R, Alfaraj S, Albasher G, Abdelgawad M, Moneim A, et al. Zingerone mitigates inflammation, apoptosis and oxidative damage associated with renal failure in mice adriamycin poisoning. *Toxin Reviews* [Internet], 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15569543.2021.1923528?journalCode=itxr20>. DOI: 10.1080/15569543.2021.1923528.
31. Ajith TA, Aswathy MS, Hema U. Protective effect of *Zingiber officinale* roscoe against anticancer drug doxorubicin-induced acute nephrotoxicity. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2008; 46(9):3178-81. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/18680783/>. DOI: 10.1016/j.fct.2008.07.004.
32. Kandemir FM, Yildirim S, Kucukler S, Caglayan C, Mahamadu A, Dortbudak MB. Therapeutic efficacy of zingerone against vancomycin-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis and aquaporin 1 permeability in rat kidney. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018; 105:981-991. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/30021393/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.048.
33. Ali AS, Kadhem MA, Ali HÁ. Protective Effect of Ethanolic Extract of *Zingiber Officinale* Against Mercuric Chloride Induced Renal Toxicity In Rats. *IJPHRD* [Internet]. 2020; 11(3):1118-23. Disponível em: <https://medicopublication.com/index.php/ijphrd/article/view/1553>. DOI:10.37506/ijphrd.v11i3.1553
34. Dawood SM, Farah M, Padiya R. Zingerone alleviates cadmium-induced nephrotoxicity in rats via its antioxidant and anti-apoptotic properties. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* [Internet]. 2022. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/759>. DOI:10.4322/2179-443X.0759.
35. Gabr SA, Alghadir AH, Ghoniem GA. Biological activities of ginger against cadmium-induced renal toxicity. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2019; 26(2):382-389. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/31485182/>. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.08.008.
36. Akinyemi AJ, Faboya OL, Paul AA, Olayide I, Faboya OA, Oluwasola TA. Nephroprotective Effect of Essential Oils from Ginger (*Zingiber officinale*) and Turmeric (*Curcuma longa*) Rhizomes against Cadmium-induced Nephrotoxicity in Rats. *J Oleo Sci* [Internet]. 2018; 67(10):1339-1345. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/30305562/>. DOI: 10.5650/jos.ess18115.
37. Amin I, Hussain I, Rehman MU, Mir BA, Ganaie SA, Ahmad SB, et al. Zingerone prevents lead-induced toxicity in liver and kidney tissues by regulating the oxidative damage in Wistar rats. *J Food Biochem* [Internet]. 2021; 45(3):e13241. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez32.periodicos.capes.gov.br/32515504/>. DOI: 10.1111/jfbc.13241.

38. Krim M, Messaadia A, Maida I, Aouacheri O, Saka S. Protective effect of ginger against toxicity induced by chromate in rats. *Ann Biol Clin (Paris)* [Internet]. 2013; 71(2):165-73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23587580/>. DOI: 10.1684/abc.2013.0806.
39. Fathi R, Akbari A, Nasiri K, Chardahcherik M. Ginger (*Zingiber officinale* roscoe) extract could upregulate the renal expression of *NRF2* and *TNF α* and prevents ethanol-induced toxicity in rat kidney. *Avicenna J Phytomed* [Internet]. 2021; 11(2):134-145. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907672/>.
40. Song J, Fan HJ, Li H, Ding H, Lv Q, Hou SK. Zingerone ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting Toll-like receptor 4 signaling pathway. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2016; 772:108-14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26698392/>. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.12.027.
41. Sakr S, Lamfon H, Essawy A. Aqueous Extract of Ginger (*Zingiber Officinale*) Prevents Metalaxyl Fungicide Induced Hepatotoxicity in Albino Mice. *Academic Journals* [Interet]. 2011; 498. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/AJPP/article-full-text-pdf/3016DBD28858>. DOI: 10.5897/AJPP10.308
42. Zahran WE, Elsonbaty SM, Moawed FSM. Selenium nanoparticles with low-level ionizing radiation exposure ameliorate nicotine-induced inflammatory impairment in rat kidney. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2017; 24(24):19980-19989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691127/>. DOI: 10.1007/s11356-017-9558-4.
43. Yang M, Liu C, Jiang J, Zuo G, Lin X, Yamahara J, et al. Ginger extract diminishes chronic fructose consumption-induced kidney injury through suppression of renal overexpression of proinflammatory cytokines in rats. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2014; 14:174. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885946/>. DOI: 10.1186/1472-6882-14-174.
44. Gholampour F, Behzadi Ghiasabadi F, Owji SM, Vatanparast J. The protective effect of hydroalcoholic extract of Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) against iron-induced functional and histological damages in rat liver and kidney. *Avicenna J Phytomed* [Internet]. 2017; 7(6):542-553. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299437/>.
45. Hamed MA, Ali SA, El-Rigal NS. Therapeutic potential of ginger against renal injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Scientific World Journal* [Internet]. 2012; 840421. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566780/>. DOI: 10.1100/2012/840421.
46. Abd-Allah G, El-Bakry K, Bahnasawy M, El-Khodary E. Protective Effects of Curcumin and Ginger on Liver Cirrhosis Induced by Carbon Tetrachloride in Rats. *International Journal of Pharmacology* [Internet]. 2016; 361-69. Disponível em: <https://scialert.net/abstract/?doi=ijp.2016.361.369>. DOI: 10.3923/ijp.2016.361.369
47. Saberi H, Keshavarzi B, Shirpoor A, Gharalari FH, Rasmi Y. Rescue effects of ginger extract on dose dependent radiation-induced histological and biochemical changes in

- the kidneys of male Wistar rats. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017; 94:569-576. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28780473/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.128.
48. Zammel N, Jedli O, Rebai T, Hamadou WS, Elkahoui S, Jamal A, Alam JM, et al. Kidney injury and oxidative damage alleviation by *Zingiber officinale*: pharmacokinetics and protective approach in a combined murine model of osteoporosis. *3 Biotech* [Internet]. 2022; 12(5):112. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35462952/>. DOI: 10.1007/s13205-022-03170-x.
49. Sherif M, Al-Shimaa M, Lobna Z. Ginger Extract Protect Iodinated Contrast Media Nephrotoxicity in Rats through Modulation of Oxidative Stress, Cystain C, NGAL and TNF α . *Research Journal of Pharmacy and Technology* [Internet]. 2018; 11(12):175-84. Disponible em: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2018-11-12>. DOI: 10.5958/0974-360X.2018.00992.7
50. Al-Qattan K, Thomson M, Ali M. Garlic (*Allium Sativum*) and Ginger (*Zingiber Officinale*) Attenuate Structural Nephropathy Progression in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *E-SPEN, the European E-journal of Clinical Nutrition and Metabolism* [Internet]. 2008;3(2):62-71. Disponible em: [https://clinicalnutritionespen.com/article/S1751-4991\(08\)00005-X/fulltext](https://clinicalnutritionespen.com/article/S1751-4991(08)00005-X/fulltext). DOI: 10.1016/j.eclnm.2007.12.001.
51. Thomson M, Al-Qattan K, Divya J, Ali M. Ameliorative Actions of Garlic (*Allium sativum*) and Ginger (*Zingiber officinale*) on Biomarkers of Diabetes and Diabetic Nephropathy in Rats: Comparison to Aspirin. *International Journal of Pharmacology* [Internet]. 2013; 9(8):501-512. Disponible em: <https://scialert.net/abstract/?doi=ijp.2013.501.512>. DOI: 10.3923/ijp.2013.501.512
52. Al Malki WH, Abdel-Raheem IT, Dawoud MZ, Abdou RF. 6-shogaol protects against diabetic nephropathy and cardiomyopathy via modulation of oxidative stress/NF- κ B pathway. *Pak J Pharm Sci* [Internet]. 2018; 31(5(Supplementary)):2109-2117. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30393220/>.
53. Payami S, Babaahmadi-Rezaei H, Ghaffari M, Mansouri E, Mohammadzadeh G. Hydroalcoholic Extract of *Zingiber officinale* Improves STZ-Induced Diabetic Nephropathy in Rats by Reduction of NF- κ B Activation. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* [Internet]. 2019; 14(2):55063. Disponible em: <https://www-embase.ez32.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L628246213>. DOI: 10.5812/jjnpp.55063.
54. Almatroodi SA, Alnuqaydan AM, Babiker AY, Almogbel MA, Khan AA, Husain Rahmani A. 6-Gingerol, a Bioactive Compound of Ginger Attenuates Renal Damage in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Regulating the Oxidative Stress and Inflammation. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021; 13(3):317. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670981/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030317.
55. Rehman MU, Rashid SM, Rasool S, Shakeel S, Ahmad B, Ahmad SB, et al. Zingerone (4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)butan-2-one) ameliorates renal function via

- controlling oxidative burst and inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Arch Physiol Biochem* [Internet]. 2019; 125(3):201-209. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29537332/>. DOI:10.1080/13813455.2018.1448422.
56. Cui Y, Shi Y, Bao Y, Wang S, Hua Q, Liu Y. Zingerone attenuates diabetic nephropathy through inhibition of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018; 99:422-430. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367111/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.051.
57. Xu Y, Bai L, Chen X, Li Y, Qin Y, Meng X, et al. 6-Shogaol ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory, hyperlipidemic, anti-oxidative activity in db/db mice. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018; 97:633-641. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101807/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.084.
58. Uz E, Karatas OF, Mete E, Bayrak R, Bayrak O, Atmaca AF, Atis O, Yildirim ME, Akcay A. The effect of dietary ginger (*Zingiber officinalis* Rosc) on renal ischemia/reperfusion injury in rat kidneys. *Ren Fail* [Internet]. 2009; 31(4):251-60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19462272/>. DOI: 10.1080/08860220902779921.
59. Han SJ, Kim M, D'Agati VD, Lee HT. 6-Shogaol protects against ischemic acute kidney injury by modulating NF- κ B and heme oxygenase-1 pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2019; 317(3):743-756. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31313953/>. DOI: 10.1152/ajprenal.00182.2019.
60. Mahmoud MF, Diaai AA, Ahmed F. Evaluation of the efficacy of ginger, Arabic gum, and *Boswellia* in acute and chronic renal failure. *Ren Fail* [Internet]. 2012; 34(1):73-82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22017619/>. DOI: 10.3109/0886022X.2011.623563.
61. Barbosa JH, Oliveira SL, Seara LT. The role of advanced glycation end-products (AGEs) in the development of vascular diabetic complications. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2008; 52(6):940-50. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/tYzW8XKJFvn5GTb638YY68R/?lang=pt>. DOI: 10.1590/s0004-27302008000600005.
62. Franco S, Tejada D, Ibarra S, Díaz A. Oxidative stress, apoptosis and mitochondrial function in diabetic nephropathy. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2018; 1875870. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808088/>. DOI: 10.1155/2018/1875870.
63. Hahn G, Oliveira J, Bock P. O Papel Do Fator Nuclear Eritróide 2 Relacionado Ao Fator 2 (Nrf2) No Diabetes Mellitus. *Clinical and Biomedical Research* [Internet]. 2017; 37 (3). Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/73884>
64. Humanes B, Jado J, Camaño S, Parra V, Torres A, Sala L, Cercenado E, Tejedor A, Lázaro A. Protective Effects of Cilastatin against Vancomycin-Induced Nephrotoxicity. *BioMed Research International* [Internet]. 2015; 704382-12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26504822/>. DOI: 10.1155/2015/704382.

65. Servais H, Ortiz A, Devuyst O, Denamur S, Tulkens P, Mingeot P. Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation. *Apoptose* [Internet]. 2008;13(1):11-32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17968659/>. DOI: 10.1007/s10495-007-0151-z.
66. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2008; 46(2):409-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950516/>. DOI: 10.1016/j.fct.2007.09.085.
67. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. *Zingiberis rhizoma*: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine* [Internet]. 2005; 12(9):684-701. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16194058/>. DOI: 10.1016/j.phymed.2004.07.009.
68. Nicoletti M, Júnior M, Bertasso C, Caporossi P, Tavares A. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Revista Infarma* [Internet] 2007; 19(1/2): 32-40. Disponível em: <https://www.revistas.cff.org.br/infarma/article/view/222>

Apêndice

A seleção dos artigos foi feita utilizando a seguinte combinação de descritores, os quais foram definidos de acordo com o 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 “Hypertension, Renal” or “Nephritis” 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 (“Gengibre” or “*Zingiber officinale*” or “*Zingiber officinales*” or “officinales, Zingiber” or “zinginpain” or “protease de gengibre” or “zingibain”).