

Efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng*

Gabriela Ayumi Miyata¹, Caroline Pereira Domingueti²

RESUMO

Objetivo: Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar o efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng*. **Métodos:** A busca por artigos científicos na literatura foi realizada nas bases de dados Medline (PubMed), Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os critérios de elegibilidade incluíram estudos pré-clínicos *in vivo* ou clínicos que demonstraram o efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng*, avaliado por meio de um ou mais dos seguintes exames laboratoriais: creatinina sérica, ureia sérica, taxa de filtração glomerular, clearance de creatinina, proteinúria e albuminúria. **Resultados:** Foram incluídos 14 artigos, todos consistindo em ensaios pré-clínicos. Os modelos de nefropatia utilizados pelos estudos foram a doença renal diabética (n=8), lesão renal induzida por substâncias nefrotóxicas (n=5) e lesão renal por isquemia (n=1). Todos os estudos demonstraram que o *Panax notoginseng* possui efeito nefroprotetor no tratamento das nefropatias. Apesar de três estudos não terem observado redução nos níveis séricos de creatinina e/ou ureia, verificou-se que a albuminúria diminuiu significativamente. **Conclusão:** O *Panax notoginseng* apresenta efeito nefroprotetor em diferentes modelos animais de nefropatia. O uso clínico do *Panax notoginseng* é promissor como adjuvante na farmacoterapia de disfunções renais e na prevenção da nefrotoxicidade induzida por medicamentos.

Palavras-chave: Lesão renal aguda, Insuficiência renal crônica, Nefropatias diabéticas, *Panax notoginseng*.

INTRODUÇÃO

Panax notoginseng é uma espécie pertencente ao gênero *Panax* e à família Araliaceae. Trata-se de uma erva perene ereta, que pode atingir até 60 cm de altura. Conhecida na China como Sanqi ou Tianqi, é uma planta medicinal valorizada e amplamente utilizada na Ásia.

Evidências farmacológicas e clínicas crescentes indicam que *Panax notoginseng* possui múltiplos efeitos benéficos, principalmente devido às saponinas presentes em sua composição. As saponinas são um dos principais componentes ativos das espécies *Panax notoginseng* e *Panax ginseng*, sendo que o teor de saponinas na espécie *Panax notoginseng* é aproximadamente três vezes maior em comparação à *Panax ginseng*. Entre outros constituintes químicos ativos estão os polissacarídeos,

dencichina, flavonoides, ácidos graxos e óleo volátil, encontrados principalmente em sua raiz seca, que é o principal material utilizado para fins medicinais.

O *Panax notoginseng* possui uma ampla gama de efeitos farmacológicos descritos em estudos científicos, incluindo ações anticancerígena, neuroprotetora e anti-inflamatória, além de ser utilizado como adjuvante imunológico e na prevenção de complicações do diabetes mellitus. A Federação Internacional de Diabetes estimou que 537 milhões de pessoas viviam com diabetes em 2021, e estima-se que cerca de 40% ou mais dessas pessoas desenvolvam doença renal diabética, uma das complicações do diabetes mellitus. A doença renal diabética é a principal causa de ingresso em terapia renal substitutiva e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade. Há indícios de que o *Pa-*

Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, São João del-Rei, (MG), Brasil



anax notoginseng possui a capacidade de retardar o avanço da fibrose renal, melhorar a hemorreologia e a microcirculação renal, além de reduzir significativamente a excreção urinária de proteínas em pacientes com doença renal diabética, evitando lesões renais .

Medicamentos inibidores do sistema renina-angiotensina (RAS), como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), possuem ação nefroprotetora e são atualmente empregados no tratamento da doença renal crônica (DRC), reduzindo o risco de progressão da doença. O uso do *Panax notoginseng* como nefroprotetor no tratamento adjuvante da DRC vem sendo avaliado, com resultados promissores .

O efeito promissor de nefroproteção do *Panax notoginseng* também pode ser considerado na hipótese de atenuar a nefrotoxicidade de alguns medicamentos. Sabe-se que o uso de certos medicamentos é uma causa relativamente comum de lesão renal aguda e crônica. No entanto, a utilização desses fármacos é essencial para o tratamento de diversas doenças, devido à indispensabilidade de seus efeitos terapêuticos. Alguns exemplos de medicamentos potencialmente nefrotóxicos incluem agentes antimicrobianos, antitumorais, analgésicos e imunossupressores . Estudos já relataram o efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng* em camundongos que receberam medicamentos nefrotóxicos, como cisplatina, adriamicina e polimixina E. Nestes animais, o uso do *Panax notoginseng* foi capaz de melhorar a função renal, inibir o estresse oxidativo e prevenir a apoptose do tecido renal⁹.

Essa revisão sistemática tem como

proposta elucidar o efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng*, validando seu amplo conjunto de efeitos farmacológicos, que pode ser o diferencial na definição de procedimentos na prática clínica, por se tratar de um estudo criterioso.

METODOLOGIA

Estratégia de busca

Os bancos de dados Medline (PubMed), Web of Science, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram utilizados para a busca dos artigos científicos na literatura. A seleção foi realizada utilizando os descritores definidos pelo Medical Subject Headings (MeSH) “Renal Insufficiency, Chronic”; “Chronic Renal Insufficiencies”; “Renal Insufficiencies, Chronic”; “Chronic Renal Insufficiency” or “Kidney Insufficiency, Chronic” or “Chronic Kidney Insufficiency”; “Chronic Kidney Insufficiencies”; “Kidney Insufficiencies, Chronic”; “Chronic Kidney Diseases”; “Chronic Kidney Disease”; “Disease, Chronic Kidney”; “Diseases, Chronic Kidney”; “Kidney Disease, Chronic”; “Kidney Diseases, Chronic”; “Chronic Renal Diseases”; “Chronic Renal Disease”; “Disease, Chronic Renal”; “Diseases, Chronic Renal”; “Renal Disease, Chronic”; “Renal Diseases, Chronic”; “Diabetic Nephropathies”; “Nephropathies, Diabetic”; “Nephropathy, Diabetic”; “Diabetic Nephropathy”; “Diabetic Kidney Disease”; “Diabetic Kidney Diseases”; “Kidney Disease, Diabetic”; “Kidney Diseases, Diabetic”; “Diabetic Glomerulosclerosis”; “Glomerulosclerosis, Diabetic”; “Intracapillary Glomerulosclerosis”; “Nodular Glomerulosclerosis”; “Glomerulosclerosis, Nodular”; “Kimmelstiel-Wilson Syndrome”; “Kimmelstiel Wilson Syndrome”; “Syndrome, Kimmelstiel-Wilson”; “Kimmelstiel-Wilson Disease”; “Kimmelstiel

Wilson Disease”; “Hypertensive Nephropathy”; “Hypertension, Renal”; “Nephritis”; “Acute Kidney Injury”; “Acute Kidney Injuries”; “Kidney Injuries, Acute”; “Kidney Injury, Acute”; “Acute Renal Injury”; “Acute Renal Injuries”; “Renal Injuries, Acute”; “Renal Injury, Acute”; “Renal Insufficiency, Acute”; “Acute Renal Insufficiencias”; “Renal Insufficiencias, Acute”; “Acute Renal Insufficiency”; “Kidney Insufficiency, Acute”; “Acute Kidney Insufficiencias”; “Kidney Insufficiencias, Acute”; “Acute Kidney Insufficiency”; “Kidney Failure, Acute”; “Acute Kidney Failures”; “Kidney Failures, Acute”; “Acute Renal Failure”; “Acute Renal Failures”; “Renal Failures, Acute”; “Renal Failure, Acute”; “Acute Kidney Failure”; “Nephrotoxicity” em combinação com os descritores “Panax”; “Ninjin”; “Ninjins”; “Renshen”; “Renshens”; “Shinseng”; “Shinsengs”; “Jen Shen” or “Jen Shens”; “Shen, Jen”; “Ginseng”; “Ginsengs”; “Schinseng”; “Schinsengs”; “Korean Red Ginseng”; “Ginseng, Korean Red”; “Korean Red Ginsengs”; “Red Ginseng, Korean”; “Korean Ginseng”; “Ginseng, Korean”; “Korean Ginsengs”; “Panax ginseng”; “Panax notoginseng”; “Panax notoginsengs”; “notoginsengs, Panax”, utilizando-se o conector “AND” entre os termos.

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos de acordo com a recomendação PRISMA (2020) e consistiram em ensaios clínicos ou pré-clínicos *in vivo* que avaliaram o efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng*. Foram incluídos na revisão sistemática apenas os artigos cujo delineamento experimental seguiu os critérios estabelecidos pelo acrônimo PICOS:

- **População:** Pacientes ou animais com doença renal crônica, doença

renal diabética, nefropatia hipertensiva, lesão renal aguda ou lesão renal induzida por medicamentos ou outros agentes nefrotóxicos que receberam o *Panax notoginseng*.

- **Intervenção:** Administração de *Panax notoginseng*.
- **Controle:** Pacientes ou animais com doença renal crônica, doença renal diabética, nefropatia hipertensiva, lesão renal aguda ou lesão renal induzida por medicamentos ou outros agentes nefrotóxicos que não receberam o *Panax notoginseng*.
- **Outcome (desfecho):** Efeito nefroprotetor avaliado por meio de um ou mais dos seguintes exames laboratoriais: creatinina sérica, ureia sérica, taxa de filtração glomerular, clearance de creatinina, proteinúria e albuminúria.
- **Study design (desenho do estudo):** Ensaios pré-clínicos *in vivo* ou ensaios clínicos.

Não houve restrições quanto à data de publicação dos artigos ou ao idioma. Foram excluídos da revisão sistemática os estudos que avaliaram o uso de *Panax notoginseng* em combinação com outra substância e aqueles que não utilizaram os marcadores bioquímicos mencionados (creatinina sérica, ureia sérica, taxa de filtração glomerular, clearance de creatinina, proteinúria e albuminúria). Ensaios *in vitro* também foram excluídos. A busca dos artigos nas bases de dados foi realizada até o dia 27 de maio de 2022. Os autores dos artigos não disponíveis foram contatados duas vezes por e-mail, solicitando acesso aos artigos; no entanto, não houve retorno.

Seleção dos Artigos

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas, conduzidas de forma independente por dois revisores. Na primeira etapa, foram excluídos os artigos duplicados, e os títulos e resumos foram avaliados para incluir apenas aqueles que eram ensaios clínicos ou pré-clínicos *in vivo* que investigavam o efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng* por meio de um ou mais dos seguintes marcadores: creatinina sérica, ureia sérica, clearance de creatinina, taxa de filtração glomerular, albuminúria e proteinúria. Na segunda etapa, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra para verificar sua inclusão no estudo de acordo com os critérios de elegibilidade. Um fluxograma foi elaborado para apresentar a quantidade de artigos incluídos e excluídos em cada etapa, conforme as recomendações PRISMA (2020).

Extração de Dados dos Artigos Selecionados

Apenas ensaios pré-clínicos foram encontrados nas bases de dados selecionadas. Dos ensaios pré-clínicos selecionados, foram extraídos os seguintes dados para a construção de tabelas: dose administrada de *Panax notoginseng*, via de administração, parte da planta utilizada, duração do tratamento, componente da planta utilizado, tipo de animal, tamanho amostral dos grupos intervenção e controle, modelo animal de nefropatia (doença renal crônica, doença renal diabética, nefropatia hi-

pertensiva, lesão renal aguda, lesão renal induzida por medicamentos nefrotóxicos), método de indução da nefropatia, marcadores bioquímicos utilizados para avaliar o efeito nefroprotetor (creatinina, ureia, taxa de filtração glomerular, clearance de creatinina, proteinúria, albuminúria) e resultados obtidos.

Avaliação da Qualidade dos Estudos

A qualidade dos ensaios pré-clínicos incluídos na revisão sistemática foi avaliada de forma independente por dois revisores, utilizando a ferramenta SYRCLE, que apresenta as seguintes categorias de avaliação: vies de seleção, vies de performance, vies de detecção, vies de atrito, vies de relato e outras fontes de vies. Dez perguntas foram aplicadas aos artigos incluídos na revisão sistemática, cujas respostas podem ser “SIM” (indicando baixo risco de vies), “NÃO” (indicando alto risco de vies) ou “INCERTO” (indicando risco de vies incerto). Não é recomendado calcular o escore somatório de cada estudo individual usando essa ferramenta¹¹.

RESULTADOS

As etapas de seleção dos artigos estão resumidas em um fluxograma (Figura 1). Nessa revisão sistemática foram incluídos 14 artigos após serem avaliados todos os critérios de elegibilidade.

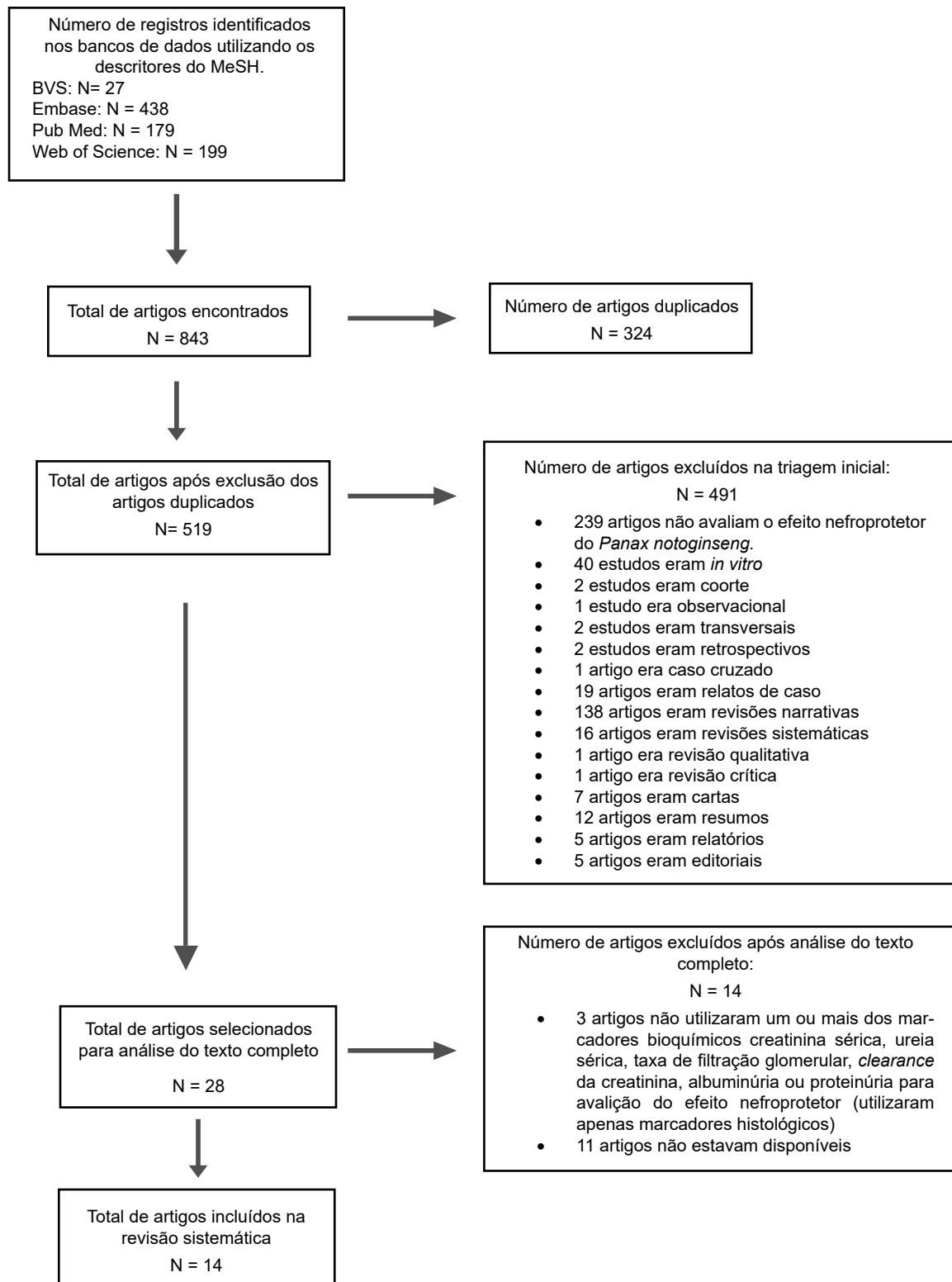


FIGURA 1. Fluxograma da seleção dos artigos que avaliaram o efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng* que foram incluídos na revisão sistemática segundo os critérios de elegibilidade empregados no estudo.

Na Tabela 1 estão presentes as características dos estudos selecionados, os quais foram publicados entre os anos de 2000 e 2021.

TABELA 1. Características dos estudos pré-clínicos que avaliaram o efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng* e que foram incluídos na revisão sistemática.

Autor/Ano	Componente da planta utilizado	Via de administração	Dose administrada	Tipo de animal	Tamanho grupo controle e grupo intervenção	Duração do tratamento
Guo <i>et al.</i> , 2021	Panaxydol	NI	10 e 20 mg/Kg	Ratos machos Wistar	GC: 6, GI: 6	20 dias
Xie <i>et al.</i> , 2020	Extrato bruto	Oral	400 mg/kg	Ratos machos Sprague-Dawley	GC: 7, GI: 7	84 dias
Xue <i>et al.</i> , 2020	Saponinas	Intragástrica	5 mg/Kg	Ratos machos Sprague-Dawley	GC: 8, GI: 8	84 dias
Zhai <i>et al.</i> , 2019	Extrato bruto	NI	400 mg/Kg	Ratos machos Sprague-Dawley	GC: 6, GI: 6	84 dias
Zhang, Y. <i>et al.</i> , 2019	Saponinas	Injeção intramuscular	10 mg/Kg 2 vezes ao dia	CMD ICR	GC: 6, GI: 6	14 dias
Li <i>et al.</i> , 2019	Extrato bruto	Oral	NI	Ratos machos Sprague-Dawley	GC: 8, GI: 2 grupos com 8	63 dias
Zhang, B. <i>et al.</i> , 2019	Notoginsenosídeo R1	Intragástrica	30 mg/Kg	CMD fêmeas C57BL/KsJ db / db e CMD C57BL/6J	GC: 8, GI: 8	140 dias
Liang <i>et al.</i> , 2017	Saponinas	Injeção na cavidade abdominal	31,35 mg/Kg	Ratos machos Sprague-Dawley	GC: 6, GI: 6	3 dias
Du <i>et al.</i> , 2016	Saponinas	Intragástrica	100 e 200 mg/Kg	Ratos machos Sprague-Dawley	GC: 10, GI: 2 grupos com 10	90 dias
Liu <i>et al.</i> , 2014	Saponinas	Injeção intraperitoneal	31,35 mg/Kg	Ratos machos Sprague-Dawley	GC: 12, GI: 12	8 dias
Tu; Dong; Lu, 2011	Notoginsosídeo	Oral	100 e 200 mg/Kg	Ratos machos Sprague-Dawley	GC: 10, GI: 2 grupos com 10	28 dias
Tu <i>et al.</i> , 2011	Notoginsosídeo	Intragástrica	100 e 200 mg/kg	Ratos machos Wistar	GC: 10, GI: 2 grupos com 10	42 dias
Liu <i>et al.</i> , 2010	Notoginsenosídeo R1	Injeção intraperitoneal	20 e 40 mg/Kg	Ratos machos Sprague-Dawley	GC: 6, GI: 2 grupos com 6	3 dias
Liu; Zhou, 2000	Saponinas	Injeção intraperitoneal	50, 100 e 200 mg/Kg	CMD Kunming	GC: 8, GI: 3 grupos com 8	2 dias

CMD: camundongos; NI: não informado; GC: grupo controle; GI: grupo intervenção (recebeu componentes de *Panax notoginseng*).

As substâncias utilizadas foram retiradas do *Panax notoginseng* ou derivados, em doses variando de 5 mg/kg à 400 mg/kg, e foram administradas pelas vias intraperitoneal em quatro estudos¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵ (28,6%), intragástrica em quatro estudos¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹ (28,6%), oral em três estudos⁷⁻²⁰⁻²¹ (21,4%) intramuscular em um estudo⁹ (7,1%) e dois estudos não informaram a via de administração²²⁻²³ (14,3%).

Com relação aos componentes da planta utilizados, seis estudos⁹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ (42,9%) utilizaram as saponinas totais de *Panax notoginseng*, três analisaram o extrato bruto⁷⁻²¹⁻²³ (21,4%), dois notoginosídeo¹⁸⁻²⁰ (14,3%), outros dois notoginosídeo R1¹⁴⁻¹⁹ (14,3%), e um utilizou panaxydiol²² (7,1%).

Todos os estudos foram ensaios pré-clínicos e utilizaram animais para os testes. Nove estudos⁷⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁷⁻²⁰⁻²¹⁻²³ (64,3%) utilizaram ratos machos Sprague-Dawley; dois¹⁸⁻²² (14,3%) ratos machos Wistar; um⁹ (7,1%) camundongos fêmeas ICR; um¹⁹ (7,1%) camundongos fêmeas C57BL/KsJ db / db; um¹⁵ (7,1%) camundongos Kunming. O tempo de tratamento nos estudos variou entre 2 e 140 dias, com tamanhos dos grupos controle e intervenção variando entre 6 e 12 animais.

Na Tabela 2 estão apresentados o modelo animal de nefropatia, marcadores bioquímicos utilizados para avaliação do efeito nefroprotetor e resultado obtido.

TABELA 2. Modelo animal e método de indução da nefropatia, marcadores bioquímicos de avaliação da função renal e resultados obtidos dos estudos pré-clínicos que avaliaram o efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng* e que foram incluídos na revisão sistemática.

Autor/AnO	Modelo animal de nefropatia/ Método de indução da nefropatia	Marcadores bioquímicos de avaliação da função renal	Resultado obtido
Guo <i>et al.</i> , 2021	LRA induzida por substância nefrotóxica/ Administração de ácido aristolóquico	Proteinúria, creatinina sérica, ureia sérica	Houve uma redução significativa da proteinúria na urina de 24 horas e dos níveis séricos de creatinina e ureia nos GIs que receberam 10 e 20 mg/kg/dia de panaxydiol em comparação com o GC (p < 0,05).
Xie <i>et al.</i> , 2020	DRD/ Administração de estreptozotocina	Albuminúria, creatinina sérica	Houve uma redução significativa da RAC urinária no GI em comparação com o GC (p < 0,05) após 3 e 12 semanas. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos níveis séricos de creatinina.
Xue <i>et al.</i> , 2020	DRD/ Administração de estreptozotocina	Albuminúria, creatinina sérica, ureia sérica	Houve uma redução significativa da RAC urinária no GI em comparação com o GC (p < 0,05) após 6 e 12 semanas. Não houve diferença significativa dos níveis séricos de ureia e creatinina.
Zhai <i>et al.</i> , 2019	DRD/ Administração de estreptozotocina	Albuminúria, creatinina sérica	Houve uma redução significativa da RAC urinária no GI em comparação com o GC (p < 0,05) após 3 e 12 semanas. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos níveis séricos de creatinina.
Zhang, Y. <i>et al.</i> , 2019	LRA induzida por substância nefrotóxica/ Administração de polimixina E	Creatinina sérica, ureia sérica	Houve uma redução significativa dos níveis séricos de creatinina e ureia no GI em comparação com o GC (p < 0,05).

Li <i>et al.</i> , 2019	DRD/ Administração de estreptozotocina	Proteinúria, creatinina sérica, ureia sérica	Houve uma redução significativa da proteinúria e dos níveis séricos de creatinina e ureia nos Gis que receberam baixa e alta dose do <i>Panax notoginseng</i> em comparação com o GC ($p < 0,05$).
Zhang, B. <i>et al.</i> , 2019	DRD/ Camundongos transgênicos modelos de DM2	Albuminúria, creatinina sérica, ureia sérica	Houve uma redução significativa da albuminúria e dos níveis séricos de creatinina ($p < 0,01$) e ureia ($p < 0,05$) GI em comparação com o GC.
Liang <i>et al.</i> , 2017	LRA induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Creatinina sérica, ureia sérica	Houve uma redução significativa dos níveis séricos de creatinina e ureia no GI em comparação com o GC ($p < 0,05$) após 24 e 72 horas.
Du <i>et al.</i> , 2016	DRD/ Administração de aloxana	Proteinúria, creatinina sérica, ureia sérica	Houve uma redução significativa da proteinúria e dos níveis séricos de creatinina e ureia nos Gis que receberam 100 e 200 mg/kg/dia do <i>Panax notoginseng</i> em comparação com o GC ($p < 0,01$).
Liu <i>et al.</i> , 2014	LRA induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Creatinina sérica, ureia sérica	Houve uma redução significativa dos níveis séricos de creatinina e ureia no GI em comparação com o GC ($p < 0,01$) após 1, 4 e 8 dias.
Tu; Dong; Lu, 2011	DRD/ Administração de estreptozotocina	Albuminúria, creatinina sérica, <i>clearance</i> da creatinina	Houve uma redução significativa da albuminúria nos Gis que receberam 100 mg/kg/dia ($1,06 \pm 0,10 \mu\text{g/mL}$) e 200 mg/kg/dia ($0,97 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$) do notoginsenosídeo em comparação com o GC ($2,66 \pm 0,35 \mu\text{g/mL}$) ($p < 0,01$). Houve uma redução significativa da creatinina sérica nos Gis que receberam 100 mg/kg/dia ($130,85 \pm 6,84 \mu\text{mol/L}$) e 200 mg/kg/dia ($109,69 \pm 9,51 \mu\text{mol/L}$) do notoginsenosídeo em comparação com o GC ($165,32 \pm 12,37 \mu\text{mol/L}$) ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente). Houve um aumento significativo do <i>clearance</i> da creatinina nos Gis que receberam 100 mg/kg/dia ($5,03 \pm 0,58 \text{ mL/min}$) e 200 mg/kg/dia ($4,09 \pm 0,67 \text{ mL/min}$) do notoginsenosídeo em comparação com o GC ($6,13 \pm 0,37 \text{ mL/min}$) ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente).
Tu <i>et al.</i> , 2011	DRD/ Administração de estreptozotocina	<i>Clearance</i> da creatinina e albuminúria	Houve uma redução significativa da albuminúria nos Gis que receberam 100 mg/kg/dia ($27,94 \pm 8,38 \mu\text{g/24h}$) e 200 mg/kg/dia ($27,43 \pm 11,26 \mu\text{g/24h}$) do notoginsenosídeo em comparação com o GC ($40,93 \pm 5,42 \mu\text{g/24h}$) ($p < 0,01$). Houve um aumento significativo do <i>clearance</i> da creatinina nos Gis que receberam 100 mg/kg/dia ($6,75 \pm 1,59 \text{ mL/min/kg}$) e 200 mg/kg/dia ($5,91 \pm 1,67 \text{ mL/min/kg}$) do notoginsenosídeo em comparação com o GC ($8,50 \pm 0,71 \text{ mL/min/kg}$) ($p < 0,01$).
Liu <i>et al.</i> , 2010	LRA induzida por isquemia/ Interrupção do fluxo sanguíneo renal	Creatinina sérica	Houve uma redução significativa dos níveis séricos de creatinina nos Gis que receberam 20 e 40 mg/kg/dia em comparação com o GC ($p < 0,05$).
Liu; Zhou, 2000	LRA induzida por medicamento nefrotóxico/ Administração de cisplatina	Creatinina sérica e ureia sérica	Houve uma redução significativa dos níveis séricos de creatinina nos Gis que receberam 50 mg/kg/dia ($303 \pm 49 \mu\text{mol/L}$), 100 mg/kg/dia ($246 \pm 29 \mu\text{mol/L}$) e 200 mg/kg/dia ($120 \pm 18 \mu\text{mol/L}$), em comparação com o GC ($284 \pm 18 \mu\text{mol/L}$) ($p < 0,01$). Houve uma redução significativa dos níveis séricos de ureia nos Gis que receberam 50 mg/kg/dia ($40 \pm 2 \text{ mmol/L}$), 100 mg/kg/dia ($30 \pm 3 \text{ mmol/L}$) e 200 mg/kg/dia ($11 \pm 1 \text{ mmol/L}$), em comparação com o GC ($36 \pm 6 \text{ mmol/L}$) ($p < 0,01$).

DM2 = diabetes mellitus tipo 2; DRD: Doença renal do diabetes; LRA = lesão renal aguda; RAC = relação albumina/creatinina; GC: grupo controle; GI: grupo intervenção (recebeu componentes de *Panax notoginseng*).

Dentre os estudos selecionados, oito⁷⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²³ (57,1%) avaliaram a doença renal do diabetes; cinco⁹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁵⁻²² (35,7%) analisaram a lesão renal induzida por substâncias nefrotóxicas; um¹⁴ (7,1%) avaliou a lesão renal aguda por isquemia. Vários métodos foram utilizados para a indução das nefropatias, seis estudos⁷⁻¹⁷⁻¹⁸⁻²⁰⁻²¹⁻²³ (42,9%) administraram estreptozotocina; três¹²⁻¹³⁻¹⁵ (21,4%) administraram cisplatina, um²² (7,1%) administrou ácido aristolóquico; um⁹ (7,1%) polimixina E; um¹⁶ (7,1%) aloxana; um¹⁹ (7,1%) utilizou camundongos transgênicos modelo de diabetes mellitus tipo 2; um¹⁴ (7,1%) realizou uma isquemia cirúrgica.

Dentre os oito estudos que utilizaram o modelo animal de doença renal do diabetes, sete⁷⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²³ (87,5%) avaliaram os níveis séricos de creatinina, e dentre estes, quatro⁷⁻¹⁶⁻¹⁹⁻²⁰ (57%) observaram que os níveis de creatinina reduziram significativamente após o tratamento, os outros três¹⁷⁻²²⁻²⁴ (43%) não observaram diferença significativa. Três¹⁶⁻¹⁹⁻²³ (37,5%) estudos avaliaram os níveis séricos de ureia, dentre estes, dois¹⁶⁻¹⁹ (67%) verificaram uma redução dos níveis de ureia após o tratamento, e um²³ (33%) não observou diferença significativa entre os grupos intervenção e controle. Três¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰ (37,5%) estudos avaliaram a albuminúria, e todos (100%) relataram que houve uma diminuição significativa da albuminúria após o tratamento. Três estudos¹⁷⁻²¹⁻²³ (37,5%) avaliaram a relação albumina/creatinina (RAC), e todos (100%) observaram que houve uma redução significativa desse marcador após o tratamento. Dois estudos⁷⁻¹⁶ (25%) avaliaram a proteinúria, e foi observado uma redução significativa dos níveis deste marcador

após o tratamento em ambos (100%). Dois estudos¹⁸⁻²⁰ (25%) avaliaram o *clearance* da creatinina, e ambos (100%) verificaram um aumento do *clearance* após o tratamento com *Panax notoginseng*.

Dentre os três estudos¹²⁻¹³⁻¹⁵ que avaliaram a nefropatia induzida pela cisplatina, todos (100%) avaliaram os níveis séricos de creatinina e ureia e observaram que os níveis destes marcadores reduziram após o tratamento.

O estudo⁹ que avaliou a nefropatia induzida por polimixina E observou que os níveis séricos de creatinina e ureia reduziram após o tratamento. Outro estudo²² que avaliou a nefropatia induzida pela administração de ácido aristolóquico verificou que a proteinúria, a creatinina sérica e a ureia sérica reduziram após o tratamento. Por fim, o estudo¹⁴ que avaliou a nefropatia induzida por isquemia observou que os níveis séricos de creatinina reduziram após o tratamento.

Dentre os quatorze estudos selecionados, apenas três¹⁵⁻¹⁸⁻²⁰ apresentaram valores de média e desvio padrão, e apenas dois¹⁸⁻²⁰ utilizaram o mesmo modelo animal de nefropatia (doença renal do diabetes). Apesar destes dois estudos avaliarem a albuminúria e o *clearance* da creatinina, eles empregaram unidades de medida diferentes que não podem ser convertidas uma na outra, o que inviabilizou a realização de meta-análise.

Na Tabela 3 estão apresentados os resultados para a qualidade metodológica dos artigos avaliada por meio da escala SYRCLE.

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	3	4	5	6	7	8	9	10
Guo et al., 2021	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Xie et al., 2020	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Xue et al., 2020	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Zhai et al., 2019	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Zhang, Y. et al., 2019	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Li et al., 2019	?	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Zhang, B. et al., 2019	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Liang et al., 2017	B	B	A	B	A	A	A	?	B	B
Du et al., 2016	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Liu et al., 2014	?	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Tu; Dong; Lu, 2011	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Tu et al., 2011	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?
Liu et al., 2010	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B
Liu; Zhou, 2000	B	B	A	B	A	A	A	B	B	?

B – Baixo risco de viés; A – alto risco de viés; ? – risco de viés incerto

1- Série de alocação: Distribuição de forma aleatória dos grupos controle e intervenção (que recebeu *Panax notoginseng*) em doze artigos, os dois restantes apresentaram incerteza quanto a distribuição 2- Característica de base: Tanto o grupo intervenção quanto o grupo controle apresentaram 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 *Panax notoginseng* 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 *Panax notoginseng* ou placebo na avaliação do desfecho; 8- Resultado do desfecho incompleto: Em treze artigos o desfecho apresentou o mesmo número de animais presentes no início do estudo e em um artigo não foi especificado se houve a utilização da mesma quantidade de animais no início do estudo e no desfecho; 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/conflito de interesse entre os autores: Não houve conflito de interesse entre os autores em dez artigos, e não foi especificado se houve conflito de interesse entre os autores em quatro artigos.

Quanto aos critérios para avaliação da qualidade dos estudos, no quesito viés de seleção doze artigos⁹⁻¹²⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³ (85,71%) apresentaram baixo risco de viés com relação à série de alocação, e dois⁷⁻¹³ (14,28%) apresentaram incerteza quanto a distribuição, configurando risco de viés incerto; todos os estudos possuíam baixo risco de viés para a característica de base; e todos apresentavam alto risco de viés

para o ocultamento da alocação. No quesito viés de performance, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés com relação à alojamento aleatório; nenhum estudo descreveu se houve cegamento referente ao conhecimento do pesquisador quanto aos animais que recebiam placebo ou *Panax notoginseng*, configurando alto risco de viés. No quesito viés de detecção, todos os estudos apresentaram alto risco de

viés para avaliação aleatória do desfecho e cegamento na avaliação do desfecho. Apenas um estudo¹² (7,14%) apresentou alto risco de viés no quesito viés de atrito, no critério desfecho incompleto, pois não foi especificado se houve a utilização da mesma quantidade de animais no início do estudo e no desfecho. Os outros treze estudos⁷⁻⁹⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³ (92,86%) apresentaram baixo risco de viés no critério de desfecho incompleto. Com relação ao viés de relato, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés, assim como dez estudos na avaliação de outras fontes de viés, pois não foi observado conflito de interesse entre os autores, e risco incerto para quatro estudos, pois não apresentaram a declaração de conflitos de interesse.

DISCUSSÃO

Todos os estudos pré-clínicos avaliados nesta revisão sistemática demonstraram que o *Panax notoginseng* possui efeito nefroprotetor ao ser utilizado no tratamento das nefropatias em modelos animais. Apesar de três estudos¹⁷⁻²¹⁻²³ não terem observado redução dos níveis séricos de creatinina e um destes estudos¹⁷ ainda não ter encontrado redução significativa dos níveis séricos de ureia, todos estes três estudos verificaram que a albuminúria diminuiu significativamente nos animais que receberam o *Panax notoginseng*, indicando que este apresenta um efeito nefroprotetor.

O efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng* em animais com doença renal do diabetes (DRD) foi avaliado por oito estudos incluídos nesta revisão sistemática. A DRD é uma complicação microvascular do diabetes mellitus²⁰, que é diagnosticada pelo aumento da albuminúria e/ou redução da taxa de filtração glomerular²⁴. Um dos

principais mecanismos dessa nefropatia se dá pela glicação não enzimática irreversível das proteínas, lipídeos ou ácidos nucleicos de longa duração que resultam na formação de produtos de glicação avançada (*advanced glycation end products* - AGEs). A concentração dos níveis de glicose está intimamente relacionada a formação de AGEs, sendo que a hiperglicemia tem a capacidade de acelerar esse processo²⁵. Os AGEs se depositam na parede glomerular exercendo efeitos deletérios, transpondo a microcirculação do glomérulo, promovendo o achado de proteinúria²⁶. A nível celular, os AGEs são capazes de ativar receptores de AGE (RAGE), induzindo uma sinalização intracelular que gera estresse oxidativo e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias²⁵. Alguns estudos verificaram que o *Panax notoginseng* pode diminuir a produção de AGEs, o estresse oxidativo, a apoptose, a disfunção podocitária, a fibrose renal e a produção de citocinas inflamatórias¹⁶⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹. Essa diminuição da produção dos AGEs está associada a capacidade do *Panax notoginseng* de reduzir a glicemia, e consequentemente diminuir a glicação não enzimática irreversível e formação de AGEs⁷.

O estresse oxidativo está associado a diversos acontecimentos da fisiopatologia da DRD e da lesão renal aguda induzida por medicamentos ou por isquemia. Ocasionalmente pelo aumento significativo de espécies reativas do oxigênio (EROs) promovido pelos AGEs através da ativação da NADPH oxidase (Nox4) na DRD, e por um desequilíbrio da produção de EROs e de seus antioxidantes depurativos na lesão renal aguda, o estresse oxidativo tem a capacidade de induzir a produção de matriz extracelular (MEC), que resulta no espessamento da membrana basal do glomérulo renal, proliferação das células mesangiais

e apoptose podocitária, elevando as chances de desenvolvimento de fibrose renal ¹⁹.

Os antioxidantes constituem um dos mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo baseado na depuração das EROs. Alguns estudos demonstraram o efeito antioxidante de *Panax notoginseng* ao regular positivamente os níveis de diversas proteínas com função antioxidante capaz de interagir com EROs, impedindo o estresse oxidativo⁷⁻⁹⁻¹⁶⁻²³. A enzima superóxido dismutase (SOD) é composta por proteínas e íons catalíticos e reduz o estresse oxidativo por exercer a função de remoção dos radicais superóxidos endógenos ou exógenos ⁹. O mecanismo que descreve a regulação positiva da SOD está associado a proteína reguladora de informação silenciosa 1 (SIRT1), que na presença do aumento das concentrações de glicose tem sua quantidade diminuída. Em contrapartida, o tratamento com *Panax notoginseng* promove o aumento da SIRT1, que ativa as proteínas antioxidantes, regulando positivamente a SOD ¹⁶.

Um mecanismo apresentado no estudo de Liang *et al.*¹² para combater o estresse oxidativo por nefrotoxicidade induzida por cisplatina foi a resposta celular renal de autofagia. O estudo demonstrou que *Panax notoginseng* aumenta a mitofagia pela via HIF-1 α /BNIP3/Beclin-1, que mantém as mitocôndrias funcionais, e degrada apenas componentes mitocondriais, DNA e membranas danificados. Com o tratamento de *Panax notoginseng* após a lesão renal aguda induzida por cisplatina, a expressão de HIF-1 α , um fator de transcrição que transcreve a nível nuclear o BNIP3 e outros genes, é elevada. O aumento da expressão de BNIP3 estimula a mitofagia, impedindo a ligação de Bcl-2 a Beclin-1, a qual estimula o processo de autofagia ¹².

O efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng* ainda pode explicado por seu efeito antiapoptótico por sua atuação na via Bax/Bcl-2 ⁹⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁹⁻²³. Nos podócitos acometidos pelo efeito do estresse oxidativo, há a ativação da proteína pró-apoptótica Bax, que se acumula nas mitocôndrias e aumenta a permeabilidade da membrana externa mitocondrial, resultando na liberação de citocromo C que inicia a via mitocondrial da apoptose (via intrínseca) ao se combinar com a proteína citoplasmática Apaf-1 e a enzima precursora da caspase-9 para ativação da cascata das caspases ⁹. Em contrapartida, a proteína anti-apoptótica Bcl-2 inibe a Bax e garante a integridade da membrana mitocondrial. No cenário do estresse oxidativo, a Bcl-2 é inativada pela formação de heterodímeros com Bax que está em níveis aumentados. Portanto, a razão Bax/Bcl-2 é alterada juntamente com a permeabilização da membrana externa mitocondrial, ocasionando apoptose das células renais. É relatado que o efeito antiapoptótico de *Panax notoginseng* ocorre por meio da regulação positiva de Bcl-2 e negativa de Bax ¹⁴.

A inflamação é um importante componente fisiopatológico da lesão renal aguda e da DRD, ocorrendo aumento da expressão da citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que possui a capacidade de regular positivamente outras citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias¹⁴⁻¹⁶. Um mecanismo por trás da fisiopatologia envolvendo o TNF- α , é a sua capacidade de ativar a via do fator nuclear κ B (NF- κ B), o qual consiste em uma família de fatores de transcrição induzíveis, sendo sua ativação um evento chave na sinalização para indução da expressão gênica inflamatória²⁸. Alguns estudos¹⁶⁻¹⁴ descreveram que *Panax notoginseng* apresenta atividade anti-inflamatória ao inibir TNF- α

e regular negativamente a ativação de NF- κ B.

Portanto, o *Panax notoginseng* apresenta um significativo efeito nefroprotetor em ensaios pré-clínicos devido às suas propriedades hipoglicemiantes, anti-inflamatória e antioxidante, dentre outras, demonstrando a necessidade de realização de ensaios clínicos para comprovar este efeito benéfico em seres humanos. Atualmente, o tratamento da DRD descrito pela Associação Americana de Diabetes²⁴ (2022) é composto em sua maioria de recomendações não farmacológicas e pela utilização dos medicamentos nefroprotetores IECA e BRA, os quais podem, em muitos pacientes, prevenir a progressão da doença renal para os estágios mais avançados. Diante do exposto, verifica-se uma limitação das opções de medicamentos existentes para o tratamento farmacológico da DRD, de modo que a utilização do *Panax notoginseng* é bastante promissora como adjuvante no tratamento.

Atualmente, muitos medicamentos eficientes contra enfermidades têm seu uso clínico limitado por apresentarem nefrotoxicidade como reação adversa. Alguns estudos⁹⁻¹²⁻¹³⁻²⁸ demonstraram que a utilização do *Panax notoginseng* pode ser interessante nestas situações, pela sua capacidade de prevenir a nefrotoxicidade causada por medicamentos potencialmente nefrotóxicos, tais como a polimixina E, que é um antibiótico, e a cisplatina, que é um quimioterápico. Deste modo, o uso concomitante do *Panax notoginseng* com medicamentos potencialmente nefrotóxicos possui uma interessante aplicabilidade clínica. Portanto, é muito importante que sejam realizados ensaios clínicos para a comprovação do efeito nefroprotetor do *Panax notoginseng* para que este possa

ser empregado na prevenção das reações adversas nefrotóxicas causadas por alguns fármacos.

Com relação à segurança do uso do *Panax notoginseng*, alguns estudos¹⁷⁻²¹⁻²³ verificaram que este não apresentou toxicidade renal e hepática. No estudo de Nomura *et al.*²⁹ (2013) foi feito um ensaio clínico para assegurar a segurança de um comprimido de extrato triterpeno tipo damarano, composto modificado das saponinas extraídas das raízes de *Panax notoginseng*, em que os indivíduos que receberam o tratamento por dezesseis semanas não apresentaram alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos relevantes, e nem efeitos adversos, o que torna bastante atraente seu emprego como nefroprotetor. A ocorrência de reação adversa relacionada ao uso *Panax notoginseng* está associada principalmente ao seu uso indevido ou pela superdosagem, levando a reações como náuseas, vômitos e epistaxe³⁰.

Nos estudos incluídos nesta revisão sistemática foram utilizados diversos componentes e doses do *Panax notoginseng*, tais variações na dosagem podem estar relacionadas ainda à verificação de toxicidade e segurança farmacológica, como previsto na Anvisa³¹ (2013). Além disso, houve variação entre os estudos com relação à via de administração, duração do tratamento, tipo de animal empregado e método de indução da nefropatia. Esta heterogeneidade entre os estudos configura uma limitação desta revisão sistemática. Outras limitações consistem na inviabilidade da realização da meta-análise, a ausência de ensaios clínicos sobre a temática e o alto risco de viés apresentado pelos estudos em alguns quesitos na avaliação da qualidade metodológica.

Por outro lado, esta revisão sistemática apresenta grande relevância, já que incluiu uma quantidade significativa de estudos e a maioria dos resultados destes estudos apresentaram concordância entre si, ao observarem a redução dos marcadores bioquímicos de avaliação da função renal frente ao tratamento com *Panax notoginseng*, possibilitando inferir que este apresenta efeito nefroprotetor em diferentes modelos animais de nefropatia.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática permite concluir que o *Panax notoginseng* apresenta efeito nefroprotetor em diferentes modelos animais de nefropatia, em específico a DRD e a lesão renal induzida por substâncias nefrotóxicas e por isquemia. Diante disso, o uso clínico do *Panax notoginseng* tende a ser promissor, pois seu potencial farmacológico pode constituir uma forma alternativa ou adjuvante na farmacoterapia de disfunções renais e na prevenção da nefrotoxicidade induzida por medicamentos. Deste modo, ensaios clínicos são necessários para comprovar a eficácia do uso do *Panax notoginseng* como nefroprotetor em seres humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tang X, Huang M, Jiang J, Liang X, Li X, Meng R, et al. *Panax notoginseng* preparations as adjuvant therapy for diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Pharm Biol.* 2020; 58:138–45.
2. Zhang X, Zhou C, Miao L, et al. *Panax Notoginseng* Protects against Diabetes-Associated Endothelial Dysfunction: Comparison between Ethanolic Extract and Total Saponin. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021:4722797. 10.1155/2021/4722797
3. Liu HB, Lu XY, Hu Y, Fan XH. Chemical constituents of *Panax ginseng* and *Panax notoginseng* explain why they differ in therapeutic efficacy. *Pharmacol Res.* 2020; 161:105263.
4. Chen Z, Li J, Liu J, Zhao Y, Zhang P, Zhang M, Zhang L. Saponins isolated from the root of *Panax notoginseng* showed significant anti-diabetic effects in KK-Ay mice. *Am. J. Chin. Med.* 2008; 36: 939-951.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S): S1–S127.
6. Sá J, Canani L, Rangel E, Bauer A, Escott G, Zelmanovitz T, Silveiro S, Bertoluci M. Doença renal do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-18, ISBN: 978-65-5941-622-6.
7. Li J, Qiu P, Wang S, Wu J, He Q, Li K, et al. β -N-Oxalyl-L- α,β -diaminopropionic acid from *Panax notoginseng* plays a major role in the treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 114:108801. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108801
8. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1897–1908
9. Zhang Y, Chi X, Wang Z, et al. Protective effects of *Panax notoginseng* saponins on PME-Induced nephrotoxicity in mice. *Biomed Pharmacother.* 2019; 116:108970.

10. 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:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
11. Hooijmans C, Rovers M, De Vries R, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam M. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014; 14:1-9.
12. Liang X, Yang Y, Huang Z, Zhou J, Li Y, Zhong X. Panax notoginseng saponins mitigate cisplatin induced nephrotoxicity by inducing mitophagy via HIF-1 α . *Oncotarget*. 2017;8:102989–3003.
13. Liu X, Huang Z, Zou X, Yang Y, Qiu Y, Wen Y. Panax notoginseng saponins attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity via inhibiting the mitochondrial pathway of apoptosis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2017; 7(12): 8391-8400.
14. Liu WJ, Tang HT, Jia YT, Ma B, Fu JF, Wang Y, Lv KY and Xia ZF: Notoginsenoside R1 attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Shock*. 2010; 34:314–320.
15. Liu SJ, Zhou SW. Panax notoginseng saponins attenuated cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacol*. 2000; 21(3): 257-260
16. Du YG, Wang LP, Qian JW, Zhang KN, Chai KF. Panax notoginseng saponins protect kidney from diabetes by up-regulating silent information regulator 1 and activating antioxidant proteins in rats. *Chin. J. Integr. Med*. 2016; 22: 910–917
17. Xue R, Zhai R, Xie L, Zheng Z, Jian G, Chen T, Su J, Gao C, Wang N, Yang X, Xu Y, Gui D. Xuesaitong protects podocytes from apoptosis in diabetic rats through modulating PTEN-PDK1-Akt-mTOR Pathway. *J Diabetes Res*. 2020;12.
18. Tu Q, Qin J, Dong H, Lu F, Guan W. Effects of Panax notoginsenoside on the expression of TGF- β 1 and Smad-7 in renal tissues of diabetic rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2011; 31:190–193. doi: 10.1007/s11596-011-0250-5.
19. Zhang B, Zhang X, Zhang C, Shen Q, Sun G, Sun X. Notoginsenoside R1 Protects db/db Mice against Diabetic Nephropathy via Upregulation of Nrf2-Mediated HO-1 Expression. *Molecules*. 2019; 24(247).
20. Tu QN, Dong H, Lu FE. Effects of panax notoginsenoside on the nephropathy in rats with type 1 diabetes mellitus. *Chin J Integr Med*. 2011;17:612–615.
21. Xie L, Zhai R, Chen T, Gao C, Xue R, Wang N, et al. Panax Notoginseng Ameliorates Podocyte EMT by Targeting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in STZ-Induced Diabetic Rats. *Drug Design Dev Ther*. 2020;14:527–538.
22. Guo Y, Hu M, Ma J, Chinnathambi A, Alharbi SA, Shair OHM, et al. Protective effect of panaxydol against repeated administration of aristolochic acid on renal function and lipid peroxidation products via activating Keap1-Nrf2/ARE pathway in rat kidney. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020;35:e22619.
23. Zhai R, Jian G, Chen T, Xie L, Xue R, Gao C, Wang N, Xu Y, Gui D (2019) *Astragalus membranaceus* and Panax notoginseng, the novel renoprotective compound, synergistically protect against podocyte injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2019; 1:1–14.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;45.
25. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. *Tietz*

- Fundamentos de Química Clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
26. Sociedade Brasileira De Diabetes (BR); Sociedade Brasileira De Endocrinologia E Metabologia (BR); Sociedade Brasileira De Nefrologia (BR). Posicionamento Oficial Tripartite nº 01/2016 SBD / SBEM / SBN: PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E CONDUTA TERAPÊUTICA NA DOENÇA RENAL DO DIABETES. 2016; 01/2016:100.
27. Hayden M, Ghosh S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines. *Semin. Immunol.* 2014; 26(3): 253–266.
28. Li Q, Liang X, Yang Y, Zeng X, Zhong X, Huang C. *Panax notoginseng* saponins ameliorate cisplatin-induced mitochondrial injury via the HIF-1 α /mitochondria/ROS pathway. *FEBS Open Bio.* 2020; 10: 118–126.
29. Nomura M, Iwasaki H, Suzuki N, Murata A, Iwamoto T, Kitamura K, Takamura Y, Koide M, Murakoshi M, Nishino H. Potent Anti-Hyperglycemic Effects of *Panax Notoginseng* Extract Containing Dammarane-Type Triterpenes in Human Subjects. *CLINICAL THERAPEUTICS/NEW TECHNOLOGY—GLUCOSE MONITORING AND SENSING: ADA-Funded Research*, *Diabetes Journal.* 2013; 62: A296-A297.
30. Wang T, Guo R, Zhou G, Zhou X, Kou Z, Sui F, et al. Traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Panax notoginseng* (Burk.) FH Chen: a review. *J Ethnopharmacol.* 2016;188:234–58.
31. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BR). Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. GESEF. 2nd ed. Brasília; 2013. 48 p.

GAM: Contribuições do autor: desenho e desenvolvimento do estudo, coleta de dados, análise e interpretação dos dados

CPD: Contribuições do autor: desenho e desenvolvimento do estudo, coleta de dados, análise e interpretação dos dados, orientação e revisão do manuscrito

Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a Universidade Federal de São João Del Rei e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses entre os autores com relação à publicação deste manuscrito.

Autor Correspondente:

Caroline Pereira Domingueti
caroldomingueti@ufsj.edu.br

Recebido: 13/02/2023

Aprovado: 21/08/2023

Editor: Profa. Dra. Ada Clarice Gastaldi
