

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE FARMÁCIA

ANA BEATRIZ DORNELAS

**EFEITO DIURÉTICO DA *Hibiscus sabdariffa* L. SOBRE O VOLUME URINÁRIO E O  
PERFIL ELETROLÍTICO DE SÓDIO, POTÁSSIO E CLORO: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

MACEIÓ – ALAGOAS

2023

ANA BEATRIZ DORNELAS

**EFEITO DIURÉTICO DA *Hibiscus sabdariffa* L. SOBRE O VOLUME URINÁRIO E O  
PERFIL ELETROLÍTICO DE SÓDIO, POTÁSSIO E CLORO: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

MACEIÓ-ALAGOAS

2023

**Catálogo na Fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

D713e Dornelas, Ana Beatriz.

Efeito diurético da *Hibiscus sabdariffa* L. sobre o volume urinário e o perfil eletrolítico de sódio, potássio e cloro : uma revisão de literatura / Ana Beatriz Dornelas. – 2023.

39 f. : il.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 33-39.

1. *Hibiscus*. 2. Diuréticos. 3. Eletrólitos. 4. Urina - Análise. I. Título.

CDU: 615.254.1

Dedico este trabalho ao meu tio Airton (*in memoriam*) e a minha madrinha Rosângela, por todo o suporte para que este sonho fosse concretizado.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e a Nossa Senhora de Nazaré por serem o alicerce dos meus dias, a força que me faz continuar, a presença que me consola nos dias mais difíceis e a razão de tudo.

A toda a minha família, em especial a minha mãe Ana Dornelas, a minha madrinha Rosângela, a minha avó Dodô (*in memoriam*) e a meu tio Airton (*in memoriam*), por todo o amor com o qual me criaram, por sempre estarem ao meu lado e por serem o meu exemplo de humanidade, honestidade e amor. Amo vocês de todo meu coração.

Aos meus colegas de curso e amigos de turma, que unidos, vencemos todas as batalhas travadas durante a graduação. Vocês foram essenciais.

Em especial ao professor Ticiano, por ter me acolhido em seu laboratório, em um dos momentos mais difíceis de minha vida. Ao professor Rui, que mesmo durante o recesso não mediu esforços para me ajudar e a professora Êurica, por ser meu exemplo profissional com sua leveza e confiança a mim transmitidas durante esses meses na elaboração do TCC.

Aos demais professores, que mesmo diante de todas as dificuldades enfrentadas no ensino público, me deram todos os instrumentos para construção do meu sonho. Eterna gratidão!

## RESUMO

Os rins são órgão em pares que desempenham diversas funções vitais, entre as quais estão a regulação de água e eletrólitos. Desta forma, o bom funcionamento renal contribui para o equilíbrio do organismo e qualquer alteração em sua função sugere patologias prejudiciais à sobrevivência. Por isso, novas descobertas fazem-se necessária para a determinação de novas diretrizes terapêuticas. As plantas medicinais, por sua vasta composição de fitoquímicos, são uma alternativa promissora para esta finalidade, de modo que diversas plantas medicinais possuem efeitos renais e devem ser amplamente estudadas. A *Hibiscus sabdariffa L.* é uma planta bastante conhecida por seus diversos efeitos farmacológicos cientificamente comprovados, dentre os quais estão sua atividade diurética. Este trabalho foi elaborado a partir de pesquisas nas plataformas: Google Acadêmico, PubMed, Scielo e Portal de periódicos da CAPES, com início em dezembro de 2022 e finalização em abril de 2023. As palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram: *Hibiscus sabdariffa L.*, *Hibiscus sabdariffa L.* diuretic, *Hibiscus sabdariffa L.* pharmacological effects, mechanism of diuretic action *Hibiscus sabdariffa L.* No total foram pesquisados 85 artigos, dentre os quais, apenas 9 foram escolhidos para composição do estudo. Estes artigos demonstraram os efeitos diuréticos da *Hibiscus sabdariffa L.*, a partir da avaliação do volume urinário e de alterações nos níveis de eletrólitos séricos e excretados, utilizando diferentes modelos experimentais, os quais 67% utilizaram animais e 33% humanos, a partir de diferentes posologias e extrações, das quais, aproximadamente 50 % foram realizadas com extrato aquoso, 25% com extrato seco, 13% com extrato metanólico e 12% com infusão aquosa, a partir de diferentes partes da planta, sendo 56% realizado com cálices seco, 22% com pétalas secas, 11% com flores e 11% com cálices. Foi observado que em todos os artigos, a HS produziu aumento do volume urinário e alterações nas concentrações séricas e na excreção de eletrólitos.

Palavras chaves: *Hibiscus sabdariffa L.* diurético, eletrólitos, volume urinário

## ABSTRACT

The kidneys are paired organs that perform a variety of functions, including regulating water and electrolytes. In this way, good kidney function contributes to the body's balance and any alteration in its function suggests pathologies that are harmful to survival. Therefore, new discoveries are necessary for the engineering of new therapeutic guidelines. Medicinal plants, due to their vast composition of phytochemicals, are a promising alternative for this purpose, so that several medicinal plants have renal effects and should be widely studied. *Hibiscus sabdariffa* L. is a plant well known for its many scientifically proven pharmacological effects, among which are its diuretic activity. This work was elaborated from searches on the platforms: Google Scholar, PubMed, Scielo and CAPES Journals Portal, starting in December 2022 and ending in April 2023. The keywords used for the research were: *Hibiscus sabdariffa* L., *Hibiscus sabdariffa* L. diuretic, *Hibiscus sabdariffa* L. pharmacological effects, mechanism of diuretic action *Hibiscus sabdariffa* L. A total of 85 articles were researched, among which only 9 were chosen for the study. These articles demonstrated the diuretic effects of *Hibiscus sabdariffa* L, based on the evaluation of urinary volume and changes in serum and excreted electrolyte levels, using different experimental models, of which 67% used animals and 33% humans, using different dosages and extractions, of which approximately 50% were carried out with aqueous extract, 25% with dry extract, 13% with methanolic extract and 12% with aqueous infusion, from different parts of the plant, 56% being carried out with dry calyxes, 22% with dry petals, 11% with flowers and 11% with calyxes. It was observed that in all articles, HS produced an increase in urinary volume and changes in serum concentrations and excretion of electrolytes.

Keywords: *Hibiscus sabdariffa* L. diuretic, electrolytes, urinary volume

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação dos diuréticos

Tabela 2- Farmacocinética dos principais diuréticos de alça

Tabela 3- Farmacocinética dos principais diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos

Tabela 4- Farmacocinética dos principais diuréticos poupadores de  $K^+$

Tabela 5- Farmacocinética dos inibidores da anidrase carbônica

Tabela 6- Farmacocinética dos principais diuréticos osmóticos

Tabela 7- Trabalhos científicos que avaliaram o efeito diurético da *Hibiscus sabdariffa L.*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Organização geral do sistema urinário e anatomia renal

Figura 2 – Desenho esquemático da estrutura do néfron

Figura 3 – Efeito dos diuréticos no transporte iônico tubular renal.

Figura 4 – Cálices da *Hibiscus sabdariffa L.*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HS - *Hibiscus sabdariffa L.*

$K^+$  - Potássio

$Na^+$  - Sódio

$Cl^-$  - Cloreto

$H^+$  - Hidrogênio

$HCO_3^-$  - Bicarbonato

$H_2CO_3$  - Ácido carbônico

$H_2O$  - Água

$CO_2$  - Dióxido de Carbono

ATPase - Adenosinatrifosfatase



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
2.1 Geral.....	11
2.2 Específicos .....	11
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
3.1 Considerações gerais da fisiologia renal.....	12
3.2 Farmacologia geral dos diuréticos .....	16
3.2.1 Diuréticos de alça.....	17
3.2.2 Diuréticos que atuam no túbulo distal .....	18
3.2.3 Diuréticos poupadores de potássio .....	19
3.2.4 Inibidores da anidrase carbônica.....	20
3.2.5 Diuréticos osmóticos.....	21
3.3 Observações sobre a Hibiscus sabdariffa L. ....	21
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>24</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos em pares que realizam diversas funções vitais no organismo, através de sua estrutura microscópica, o néfron. Dentre elas podemos citar a filtração do sangue, responsável por remover substâncias indesejáveis. Desta forma, problemas renais podem provocar o acúmulo destas substâncias levando a patologias que interferem na homeostasia do volume, provocando retenção de sal e água (SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H., 2017), como a hipertensão (SOARES et al., 2018).

Estas patologias seguem diretrizes de tratamentos, onde incluem-se os diuréticos, que compõem uma classe medicamentosa bastante ampla, utilizada para auxiliar na excreção de eletrólitos e de água, na forma de urina (FLÓREZ; ARMIJO, 1997). As diversas aplicações dos diuréticos em doenças crônicas como hipertensão (SILVA; BRANDÃO; LIMA, 2017) e insuficiência renal (BORTOLOTTI, 2008), constituem uma promissora área de pesquisa.

Neste cenário, as plantas medicinais constituem uma importante fonte de novas substâncias (CIRQUEIRA; ALVES, 2005), uma vez que desde a antiguidade, a civilização as utiliza para fins curativos, que foram perdurando pelo conhecimento empírico ao longo de gerações. Atualmente, com o desenvolvimento técnico e científico, muitos desses efeitos farmacológicos descritos empiricamente foram comprovados e contribuem para o norteamento de pesquisas (VEIGA JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

Devido à grande diversidade de fauna e flora no Brasil, as plantas medicinais constituem uma grande fonte alternativa para aprofundamento de pesquisas (SIMÕES; SCHENKEL, 2002) especialmente para o tratamento farmacológico de doenças crônicas (MACEDO, 2019). Mediante a problemática, torna-se evidente a necessidade de estudar as plantas medicinais que possuem o efeito diurético tradicionalmente descrito, como a *Hibiscus sabdariffa* L. (AGUWA et al., 2005).

Neste contexto, procurou-se elucidar o efeito diurético desempenhado pela *Hibiscus sabdariffa* L. por meio da avaliação do volume urinário, de sua influência sobre concentrações séricas e sobre a excreção dos eletrólitos: sódio, potássio e cloro.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Verificar na literatura os estudos que demonstram o efeito diurético da *Hibiscus sabdariffa L.*

### 2.2 Específicos

Demonstrar o efeito diurético da *Hibiscus sabdariffa L.*;

Observar quais as partes da *Hibiscus sabdariffa L* são utilizadas para a promoção do efeito diurético;

Observar quais os extratos da *Hibiscus sabdariffa L* que promovem o efeito diurético;

Quantificar os estudos que avaliam o efeito diurético da *Hibiscus sabdariffa L* em animais e humanos;

Determinar a influência da *Hibiscus sabdariffa L* sobre o volume urinário;

Avaliar se a *Hibiscus sabdariffa L* possui influência sobre concentrações séricas e sobre a excreção dos eletrólitos: sódio, cloro e potássio;

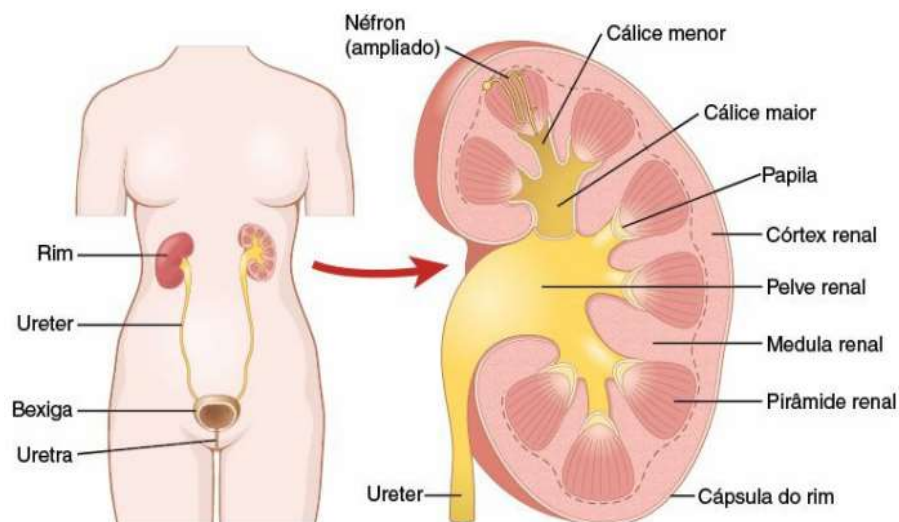
### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Considerações gerais da fisiologia renal

Os rins são órgãos que estão dispostos em pares e que juntamente com os ureteres, a bexiga e uretra, compõem o sistema urinário. Sua estrutura é composta por uma porção macroscópica (Figura 1) e pela porção microscópica, os néfrons. Os rins desempenham suas funções a partir da filtração do plasma, de onde as substâncias serão removidas, através da formação de urina, ou reabsorvidas para a corrente sanguínea, dependendo da necessidade do organismo (HALL, J.E., 2017).

As funções renais estão também relacionadas com a regulação de água e eletrólitos, e do equilíbrio ácido-base através da regulação das concentrações de  $H^+$  nos líquidos corporais (HALL, J.E., 2017). Os rins também produzem hormônios e substâncias essenciais para a regulação do metabolismo, como a eritropoetina que estimula a produção de eritrócitos pela medula óssea (DE LIMA et al., 2022), além de converter o precursor da Vitamina D em seu metabólito ativo (CÂMARA et al., 2021) e promover a síntese de glicose a partir de aminoácidos (HALL, J.E., 2017)

**Figura 1- Organização geral do sistema urinário e anatomia renal.**

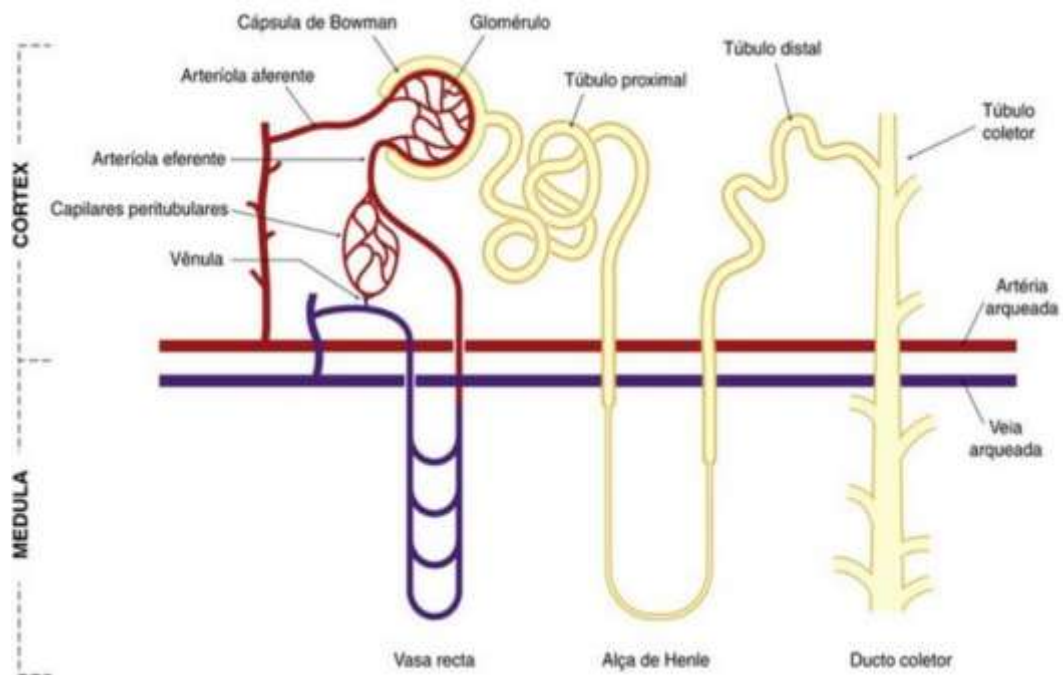


**Fonte: HALL, 2017.**

Os néfrons são as unidades básicas renais, responsáveis pela filtração do plasma sanguíneo, reabsorção e excreção de substâncias, tendo sua estrutura (Figura 2) composta por um glomérulo, túbulo proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e ducto coletor (RANG

et. al., 2016). Apesar de suas estruturas serem microscópicas, filtram o fluido extracelular em torno de 16 vezes ao dia, resultando em uma filtração de cerca de 180 litros por dia, dos quais aproximadamente 1 litro são excretados na forma de urina e o restante é reabsorvido (GIEBISCH; WINDHAGER, 2015).

**Figura 2: Desenho esquemático da estrutura do néfron.**



**Fonte: RANG et. al., 2016.**

A artéria eferente é a via pela qual o sangue entra no glomérulo. Forças hidrodinâmicas filtram o plasma para a cápsula de Bowman juntamente com substâncias de baixo peso molecular, enquanto que macromoléculas, como as proteínas, permanecem retidas no sangue (HALL, J.E., 2017).

A primeira parte da recuperação do volume do filtrado glomerular ocorre no túbulo contorcido proximal como resultado de sua superfície epitelial que é permeável à água e aos íons. Aproximadamente 60 a 70% do  $\text{Na}^+$  que foi filtrado é reabsorvido nesta porção do túbulo, juntamente com a reabsorção de  $\text{K}^+$ , aminoácidos, glicose, bicarbonato e água, resultando em um líquido tubular com 30 a 40% do volume original do filtrado (RANG et. al., 2016).

Na primeira metade do túbulo proximal, o  $\text{Na}^+$  é reabsorvido por co transportadores que o reabsorvem e secretam  $\text{H}^+$  no lúmen tubular (HALL, J.E., 2017). Através do trocador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ,  $\text{Na}^+$  é reabsorvido do líquido tubular para o citoplasma nas células tubulares em troca do  $\text{H}^+$  presente no citoplasma. A bomba de sódio permite que  $\text{Na}^+$  saia da célula e se difunda para os

vasos sanguíneos (RANG et. al., 2016). Este processo é o principal mecanismo utilizado também na reabsorção de íons bicarbonato do túbulo, pois  $H^+$  combina-se com  $HCO_3^-$ , para formar  $H_2CO_3$ , o qual se dissocia em  $H_2O$  e  $CO_2$  colaborando para o equilíbrio ácido-base do organismo (BHATTACHARAYA; ALPER, 2014).

A segunda metade do túbulo proximal tem concentração elevada de  $Cl^-$ , comparada a primeira porção, pois quando o  $Na^+$  é reabsorvido ele leva preferencialmente,  $HCO_3^-$  e  $K^+$ , deixando para trás uma solução concentrada de  $Cl^-$  favorecendo a difusão desse íon do lúmen do túbulo para o interstício renal (GIEBISCH; WINDHAGER, 2015).

A alça de Henle é composta por 3 segmentos distintos: descendente fino (DF), ascendente espesso (AE) e ascendente fino (AF). Devido à sua fina membrana epitelial, o segmento DF é muito permeável à água e é responsável por cerca de 20% da reabsorção desse filtrado, além da reabsorção de uréia e do  $Na^+$ . O componente AE possui células epiteliais espessas, desta forma é essencialmente impermeável à água, além de ser responsável pela reabsorção de 25% do  $Na^+$ ,  $Cl^-$  e  $K^+$  filtrados, bem como cálcio,  $HCO_3^-$ , magnésio e pela secreção de  $H^+$  no túbulo através do co transportador  $Na^+/H^+$  (HALL, J.E., 2017).

A bomba de  $Na^+/K^+$  ATPase é responsável pela diminuição da concentração intracelular de  $Na^+$ , utilizando o cotransportador  $Na^+/K^+/2Cl^-$  para atravessar a membrana luminal e conduzir a reabsorção de  $K^+$  contra o gradiente de concentração. A carga positiva gerada no lúmen do tubo em relação ao líquido intersticial faz com que cátions, como magnésio e cálcio, também sejam reabsorvidos por difusão (POWELL, 2016).

A porção AF tem capacidade de reabsorção menor que a do AE, mas ambos segmentos são impermeáveis à água, desta forma, o volume de água que chega nestes segmentos do néfron permanecem no túbulo, sendo esta particularidade um fator importante para definição da concentração da urina (HALL, J.E., 2017).

Ao chegar no túbulo distal, o filtrado encontra a parte inicial do túbulo semelhante à alça de Henle no que se refere à reabsorção de  $Na^+$ ,  $Cl^-$  e  $K^+$ , cálcio e magnésio, sendo também praticamente impermeável à água, o que promove uma diluição do líquido tubular. O transporte de  $Na^+$  e  $Cl^-$  ocorre através do cotransportador  $Na^+/Cl^-$ , que transporta estes íons para as células do túbulo.  $Na^+$  é transportado para fora da célula através da bomba de  $Na^+/K^+$  ATPase, enquanto  $Cl^-$  se difunde para fora da célula, através dos canais de  $Cl^-$  (SILVERTHORN, 2010).

O íon  $K^+$  transportado pela  $Na^+/K^+$  ATPase não produz potencial positivo no lúmen que promova a reabsorção de cálcio e Magnésio, porém cálcio é ativamente reabsorvido pelas células do túbulo distal através de um permutador  $Na^+/Ca^{2+}$  (SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H., 2017) regulado pelo paratormônio e calcitriol (RANG et. al., 2016).

No túbulo e ducto coletor o movimento de íons é controlado por hormônios, sendo a aldosterona responsável pelo controle da reabsorção de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  e a reabsorção de água é controlada pelo hormônio antidiurético (vasopressina). Estes segmentos do néfron são compostos por dois tipos celulares diferentes: as células principais e as células intercaladas, que podem ser tipo A ou tipo B (HALL, J.E., 2017).

As células principais, possuem canais iônicos separados para  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , de modo que, sob controle da aldosterona, reabsorvem  $\text{Na}^+$  e secretam  $\text{K}^+$  através da atividade da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, que favorece a difusão de  $\text{Na}^+$  para a célula através de seu canal iônico, e promove a secreção de  $\text{K}^+$  no lúmen para minimizar a diferença de potencial na membrana resultante da reabsorção de  $\text{Na}^+$ . Estas células principais também expressam canais de água que respondem à vasopressina (BHATTACHARAYA, M.; ALPER, S.L., 2014), a qual ativa (tornando a membrana permeável) ou inibe (tornando a membrana impermeável) a reabsorção de água, de modo que haja a produção de urina diluída ou concentrada (SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H., 2017).

As células intercaladas tipo A secretam  $\text{H}^+$  pela  $\text{H}^+$  ATPase apical, enquanto as células intercaladas tipo B secretam  $\text{HCO}_3^-$  através do trocador  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , ambas desempenhando papel fundamental na regulação ácido-base (HALL, J.E., 2017).

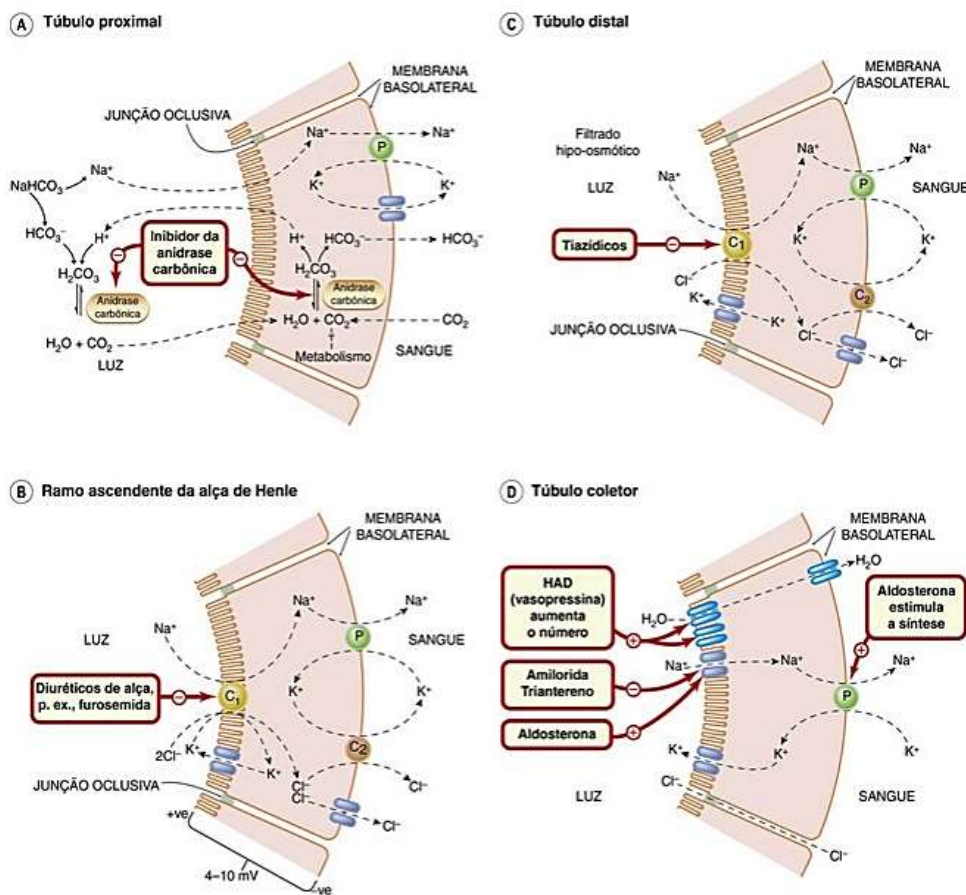
Como o bom funcionamento dos rins contribui para o equilíbrio do organismo, qualquer alteração em sua função sugere anormalidades prejudiciais à sobrevivência. Essas patologias geralmente surgem de uma doença renal primária ou decorrente de uma doença sistêmica, com implicações que resultam no mal funcionamento fisiológico renal e, portanto, em anormalidades na taxa de filtração glomerular, volume urinário, eletrólitos, bem como o desenvolvimento de edema e hipertensão subsequente (ALPERS, C. E. 2012).

A exemplo destas patologias, tem-se a insuficiência renal aguda, que é resultado da diminuição transitória da função renal (DOS SANTOS et al., 2023) decorrendo em redução da filtração glomerular, diminuição do volume urinário e aumento da creatinina sérica (BONILLA MARTÍNEZ et. al., 2022) e a doença renal crônica, caracterizada como uma perda funcional com lesão renal irreversível, impedindo o funcionamento glomerular, tubular e endócrino deste sistema, decorrendo em aumento nas concentrações plasmáticas de uréia e creatinina, edema, fraqueza, hipertensão arterial e anemia (JUNIOR, 2004). Desta forma, o tratamento farmacológico predominante em doenças renais possui as classes farmacológicas dos Anti-hipertensivos e diuréticos (MICHEL et al., 2021).

### 3.2 Farmacologia geral dos diuréticos

Usados na clínica para manejo da retenção anormal de líquidos e no controle da hipertensão arterial (POWELL, 2016), os diuréticos atuam aumentando o volume de urina excretada, agindo diretamente na concentração de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  renal, que são os principais determinante do volume de fluido extracelular. Seu uso resulta em um aumento na excreção de  $\text{Na}^+$  e em uma modificação na composição renal de outros cátions, como:  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ , cálcio e magnésio; e ânions, como:  $\text{Cl}^-$  e  $\text{HCO}_3^-$  (Figura 3) (REILLY, R.F.; JACKSON, E.K., 2012).

**Figura 3 - Efeito dos diuréticos no transporte iônico tubular renal.**



Fonte: RANG et al., 2016.

Estes fármacos são classificados (tabela 1), geralmente, a partir do segmento do néfron onde atuam; de forma indireta modificando o conteúdo do filtrado, sendo compreendido como diuréticos osmóticos (RANG et al., 2016); ou a partir do mecanismo de ação (REILLY, R.F.; JACKSON, E.K., 2012).



**Tabela 1- Classificação dos diuréticos**

<b>Classe de diurético</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Local de ação</b>	<b>Local alvo no néfron</b>	<b>Principal composto</b>	<b>Principal indicação clínica</b>
Inibidores da anidrase carbônica	Natriurese	Anidrase carbônica	Túbulo proximal	Acetazolamida	Glaucoma; epilepsia.
Diurético de Alça	Natriurese	Simporte Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>	Alça de Henle	Furosemida	Edema associado a insuficiência cardíaca, oligúria, hipertensão
Diuréticos osmóticos	Osmose	inespecífico	todas as porções do néfron	Manitol	Insuficiência renal aguda, Edema Cerebral, glaucoma
Diuréticos poupadores de Potássio	Natriurese	1- Canal de Na <sup>+</sup> epitelial	Túbulo distal	Triantereno	Diurético adicional para reduzir o risco de hipocalemia, hipertensão
		2- Receptores mineralocorticoides	Túbulo distal final + ducto coletor	Espironolactona	insuficiência cardíaca, edema refratário, diurético adicional para reduzir o risco de hipocalemia
Tiazídicos	Natriureses	Simporte Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>	Túbulo distal	Hidroclorotiazida	Hipertensão, edema, insuficiência cardíaca, hipercalcúria

**Fonte: Adaptado de KEHRENBURG; BACHMANN, 2022.**

### 3.2.1 Diuréticos de alça

Com tempo de meia-vida curto, os representantes desta classe (Tabela 2) de diuréticos atuam no ramo ascendente espesso da alça de Henle, inibindo o simporte de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> ocasionando um aumento na excreção de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> e de água (HALL, J.E., 2017). Concomitante a inibição do simporte, o potencial de membrana permanece inalterado, ocasionando excreção de cálcio e magnésio por difusão (REILLY, R.F.; JACKSON, E.K., 2012).

Seus efeitos são mais eficazes que as demais classes de diuréticos, pois atuam no segmento do néfron responsável pela maior reabsorção de Na<sup>+</sup> filtrado, então quando inibido, proporciona uma maior concentração desses solutos na porção seguinte do néfron, o túbulo distal, o qual não possui a mesma capacidade de reabsorção, provocando aumento na concentração de Na<sup>+</sup> no túbulo distal, e em consequência aumento na excreção de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup> (SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H., 2017).

Os diuréticos de alça são utilizados em pacientes com insuficiência renal (NIGRO; FORTES, 2005), hipertensão associada à doença renal crônica (MOREIRA; CIPULLO; VILELA-MARTIN, 2013), na insuficiência cardíaca (MICHAEL FELKER, 2010) e no edema pulmonar agudo (REILLY, R.F.; JACKSON, E.K., 2012), ocasionando uma rápida diminuição na concentração plasmática de sódio e de volume. Os efeitos adversos comumente observados estão associados ao seu mecanismo de ação: hipovolemia aguda, hipopotassemia, hipomagnesemia, além de ototoxicidade dose-dependente (POWELL, 2016)

**Tabela 2- Farmacocinética dos principais diuréticos de alça**

<b>Fármaco</b>	<b>Potência relativa</b>	<b>Disponibilidade oral</b>	<b>Meia-vida (horas)</b>	<b>Via de eliminação</b>
Furosemida	1	~60%	~1,5	~65 % R, ~35%M
Bumetanida	40	~80%	~0,8	~62% R, ~38%M
Ácido etacrínico	0,7	~100%	~1	~67% R, ~33%M

R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo.

**Fonte: Adaptado de REILLY; JACKSON, 2012.**

### 3.2.2 Diuréticos que atuam no túbulo distal

Também conhecidos como diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos, estes são responsáveis pela diminuição na reabsorção de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  através do bloqueio do transportador  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  no túbulo distal permitindo que aproximadamente 5 a 10% destes íons que foram filtrados, movam-se em direção à excreção urinária (SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H., 2017). A inibição deste transportador, afeta o segmento diluente, provocando um aumento na excreção de urina diluída, além de aumentar a excreção de  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  e exercer alguma função na excreção de magnésio por um mecanismo ainda incompreendido (REILLY, R.F.; JACKSON, E.K., 2012).

São utilizados no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e glomerulonefrite aguda REILLY, R.F.; JACKSON, E.K., 2012). As diretrizes brasileiras de hipertensão arterial determinam esta classe de diuréticos como a primeira escolha (hidroclorotiazida) na monoterapia inicial da hipertensão arterial ou em associação com os diuréticos poupadores de  $\text{K}^+$  (BARROSO et al., 2020).

Os tiazídicos possuem boa disponibilidade oral (Tabela 3) e meia-vida prolongada (POWELL, 2016). Os efeitos colaterais mais comuns observados são hipopotassemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperlipidemia, alterações no metabolismo do cálcio (PIMENTA, 2008) e reduzem a tolerância a glicose, de modo que alguns autores sugerem que

seu uso em altas dosagens está associado ao surgimento de diabetes mellitus (DE ANDRADE; BINDA; DA SILVA, 2021).

**Tabela 3- Farmacocinética dos principais diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos**

<b>Fármaco</b>	<b>Potência relativa</b>	<b>Disponibilidade oral</b>	<b>Meia-vida (horas)</b>	<b>Via de eliminação</b>
Clorotiazida	0,1	9 a 56% (dependendo da dose)	~1,5	R
Hidroclorotiazida	1	~70%	~2,5	R
Hidroflumetiazida	1	~50	~17	40-80%R, 20-60%M
Polítiazida	25	~100	~25	~25%R, ~75%M
Clortalidona	1	~65%	~47	~65%R, ~10%B, ~25%U
Indapamida	20	~93%	~14	M

R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo; B, excreção do fármaco intacto na bile; U, via de eliminação desconhecida;

**Fonte: Adaptado de REILLY; JACKSON, 2012.**

### 3.2.3 Diuréticos poupadores de potássio

Os diuréticos poupadores de potássio estão divididos em 2 subclasses diferentes, mas que produzem o mesmo efeito farmacológico, sendo eles: os inibidores dos canais de Na<sup>+</sup> do epitélio renal e os antagonistas da aldosterona, ambos agindo no final do túbulo distal e no ducto coletor (REILLY, R.F.; JACKSON, E.K., 2012).

Como o próprio nome sugere, os inibidores dos canais de Na<sup>+</sup> do epitélio renal, inibem a reabsorção de Na<sup>+</sup> no segmento do néfron onde atuam. Ainda nessa porção do néfron a secreção de K<sup>+</sup> é associada a reabsorção de Na<sup>+</sup>, ou seja, quando o Na<sup>+</sup> não é reabsorvido, o K<sup>+</sup> não é secretado e consequentemente não é excretado (SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H., 2017)

Os diuréticos antagonistas de aldosterona ligam-se aos receptores da aldosterona (mineralocorticoides) presentes no final do túbulo distal e no ducto coletor impedindo que a aldosterona provoque retenção Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> e água, assim, impossibilitando uma mudança no potencial transmembrana a qual favoreceria a secreção de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup> e sua consequente excreção (RANG et. al., 2016).

O efeito colateral mais importante de ambas classificações é a hiperpotassemia com risco de morte. Por aumentarem levemente a excreção de Na<sup>+</sup>, são utilizados na hipertensão e

no edema em associação com outro diurético, geralmente um diurético tiazídico ou um diurético de alça (REILLY, R.F.; JACKSON, E.K., 2012).

Dentre os fármacos destas classes, a espironolactona apresenta início de ação bastante lento, já a eplerenona possui maior seletividade ao receptor mineralocorticoide. Devido ao tempo de meia vida mais curto (Tabela 4), o triantereno pode ser administrado mais vezes que a amilorida (SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H., 2017).

**Tabela 4- Farmacocinética dos principais diuréticos poupadores de K<sup>+</sup>**

Mecanismo de ação	Fármaco	Potência relativa	Disponibilidade oral	Meia-vida (horas)	Via de eliminação
Inibidores dos canais de Na <sup>+</sup> do epitélio renal	Amilorida	1	15-25%	~21	R
	Triantereno	0,1	~50%	~4	M
Antagonista de aldosterona	Espironolactona	-	~65%	~1,6	M
	Eplerenona	-	ID	~5	M

R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo; ID, dados insuficientes.

**Fonte: Adaptado de REILLY; JACKSON, 2012.**

### 3.2.4 Inibidores da anidrase carbônica

Encontrada em muitos locais do néfron, mas em especial no túbulo contorcido proximal (RANG et. al., 2016), a enzima anidrase carbônica catalisa a reação entre CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, produzindo H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o qual ioniza-se espontaneamente em HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e H<sup>+</sup> (POWELL, 2016). Esta reação é responsável pela manutenção do tampão ácido-base do organismo, uma vez que sem esse mecanismo, haveria grandes variações de H<sup>+</sup> nos líquidos corporais (HALL, J.E., 2017).

Desta forma, os inibidores da anidrase carbônica (Tabela 5) causam redução da reabsorção de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> de modo que promove acidez metabólica com aumento do pH urinário e diurese. Atualmente, apesar de não serem mais utilizados como diuréticos, são utilizados no tratamento de glaucoma para reduzir a formação de humor aquoso (RANG et. al., 2016).

**Tabela 5- Farmacocinética dos inibidores da anidrase carbônica**

<b>Fármaco</b>	<b>Potência relativa</b>	<b>Disponibilidade oral</b>	<b>Meia-vida (horas)</b>	<b>Via de eliminação</b>
Acetazolamida	1	~100%	6-9	R
Diclorfenamida	30	ID	ID	ID
Metazolamida	>1;<10	~100%	~14	~25%, ~75% M

R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo, ID, dados insuficientes

**Fonte: Adaptado de REILLY; JACKSON, 2012.**

### 3.2.5 Diuréticos osmóticos

Considerando o meio intracelular e o meio extracelular como um meio aquoso separados por uma membrana semipermeável (SILVERTHORN, 2010), a água tende a manter um equilíbrio de solutos entre eles, de modo que o meio mais concentrado de solutos exerce uma pressão nessa membrana que favorece o movimento de água através desta, em direção ao meio menos concentrado, processo este denominado de osmose (MOREIRA, 2014).

Os diuréticos osmóticos são substâncias químicas que são filtradas e não são reabsorvidas (POWELL, 2016), podendo ser administradas por via oral ou via intravenosa (Tabela 6). No túbulo proximal e na alça de Henle exercem uma força osmótica contrária a da reabsorção de água, em resultância obtém-se um aumento no volume urinário, o qual diminui o tempo de contato entre o líquido e o epitélio tubular (SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H., 2017) aumentando a excreção urinária de quase todos os eletrólitos: Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, magnésio e cálcio (REILLY, R.F.; JACKSON, E.K., 2012).

O seu efeito farmacológico é utilizado para reduzir a pressão intracraniana e intraocular em procedimentos (SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H., 2017) e na síndrome de desequilíbrio da diálise (SANTOS et al., 2022)

**Tabela 6- Farmacocinética dos diuréticos osmóticos**

<b>Fármaco</b>	<b>Disponibilidade oral</b>	<b>Meia-vida (horas)</b>	<b>Via de eliminação</b>
Glicerina	ativo pela via oral	0,5-0,75	~80% M ~20% U
Isossorbida	ativo pela via oral	5-9,5	R
Manitol	Desprezível	0,25-1,7	~80% M ~20% U+B
Uréia	Desprezível	ID	R

R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo; B, excreção do fármaco intacto na bile; U, via de eliminação desconhecida; ID, dados insuficientes

**Fonte: Adaptado de REILLY; JACKSON, 2012.**

### 3.3 Observações sobre a *Hibiscus sabdariffa* L.

A *Hibiscus sabdariffa* L. (HS) é uma planta pertencente à família Malvaceae, sendo predominante em regiões tropicais e subtropicais. É uma espécie que tem sua origem ainda controversa, mas acredita-se que tenha sido originada no Sudão, de onde foi levada para a Ásia e para o restante da África (COELHO; AMORIM, 2019). Por ser utilizada como alimento pelos escravos Africanos, acredita-se que chegou ao Brasil por meio do tráfico de escravos (SOBOTA; PINHO, 2016).

É comumente conhecida pelos efeitos farmacológicos que as preparações utilizando seus cálices (Figura 4) (NIJINGA, 2020) e a pétalas de suas flores (MEA, 2018), exercem sobre os organismos. Dentre os quais podemos citar a sua atividade diurética (HERRERA-ARELLANO et al., 2007), redução da pressão arterial e melhora na função endotelial (JOVEN et al., 2014), indução de apoptose em células de leucemia humana (HOU et al., 2005), atividade anti-inflamatória (SOGO et al., 2015), atenuação de hiperlipidemia (LONG et al., 2021), propriedades antioxidantes e antimicrobianas (MACIEL et al., 2012), como coadjuvante no tratamento da obesidade (RODRIGUES; RODRIGUES, 2017), atividade anti-hepatotóxica (ADEYEMI et al., 2014), antidiabética e hipoglicemiante (JAMROZIK; BORYMSKA; KACZMARCZYK-ŻEBROWSKA, 2022).

Estes efeitos farmacológicos são compreendidos pela grande diversidade de fitoquímicos encontrados em sua estrutura. As flores do HS são ricas em antocianinas, flavonoides, ácidos orgânicos (ácido cítrico, ácido de hibisco e ácido málico), glicosídeos e fibras (DA-COSTA-ROCHA et al., 2014), enquanto que os cálices são ricos em antocianinas, ácidos fenólicos, flavonoides e ácidos orgânicos. Estes compostos são extraídos utilizando diversos tipos de solventes e métodos de extração, sendo os solventes aquosos ou orgânicos mais utilizados (IZQUIERDO-VEGA et al., 2020).

Ao avaliar o perfil físico-químico do cálice da HS a partir do extrato aquoso e alcoólico obtidos por infusão e decocção, foram identificadas a presença de flavonoides e cumarinas em ambos solventes, e como resultado da avaliação cromatográfica, obteve-se que os extratos aquosos obtidos por decocção apresentaram maior variedade de substâncias, especialmente as derivadas de flavonoides (SOBOTA; PINHO; OLIVEIRA, 2016).

**Figura 4- Cálices de *Hibiscus sabdariffa* L.**



**Fonte: RIAZ; CHOPRA, 2018.**

A toxicologia da HS ainda é bastante controversa, porém ao avaliar os efeitos tóxicos da administração oral contínua de extratos aquosos, etanol 50% e etanol 100% de cálice seco de HS em ratos, respectivamente a 300 mg/kg ou 2000 mg/kg do peso corporal, através de observações sobre alterações hematológicas e bioquímicas durante o período de 30 dias. Conclui-se que a administração por um período prolongado pode levar a reações tóxicas fatais, além do aumento de enzimas hepáticas com efeitos semelhantes a hepatite crônica. O extrato aquoso apresentou aumento de creatinina sérica, enquanto os extratos alcoólicos, nas duas concentrações exerceram efeitos lesivos sobre as enzimas hepáticas, além de aumentar a creatinina sérica (FAKEYE et al., 2009).

Em contrapartida, ao avaliar a toxicidade aguda do extrato aquoso de HS em ratos machos e fêmeas, utilizando uma dose única de 5000 mg/Kg de peso, observou-se que não produziu mortalidade, nem anormalidades patológicas. Avaliou-se ainda a toxicidade crônica, em ratos machos e fêmeas utilizando as doses de 50, 100 e 200 mg/Kg, durante 270 dias, avaliando o peso final dos animais e dos órgãos, fazendo necrópsia e examinando a hematologia, química clínica do sangue e micro anatomia. Os resultados não mostraram diferenças nos parâmetros utilizados, em comparação ao grupo controle (SIREERATAWONG et al., 2013).

## 4 METODOLOGIA

O presente trabalho de conclusão de curso (TCC) foi elaborado com base em artigos científicos publicados nas plataformas: Google Acadêmico, PubMed, Scielo e Portal de periódicos da CAPES, com início em dezembro de 2022 e finalização em abril de 2023. Durante a pesquisa foram selecionados artigos que demonstraram convergência com os objetivos do estudo. As palavras chaves utilizadas foram (em inglês): *Hibiscus sabdariffa L.*, *Hibiscus sabdariffa L. diuretic*, *Hibiscus sabdariffa L. pharmacological effects*, *mechanism of diuretic action Hibiscus sabdariffa L.*

Os critérios de inclusão dos artigos foram:

Estudos que demonstram o uso da *Hibiscus Sabdariffa L.* como diurético;

Artigos que demonstram a influência da *Hibiscus Sabdariffa L.* sobre o volume urinário

Artigos que evidenciavam a influência da *Hibiscus Sabdariffa L.* sobre concentrações séricas e sobre a excreção dos eletrólitos: sódio, cloro e potássio.

Os critérios de exclusão utilizados neste estudo foram:

Repetição de artigos;

Discrepâncias e divergências ao objetivo do trabalho;

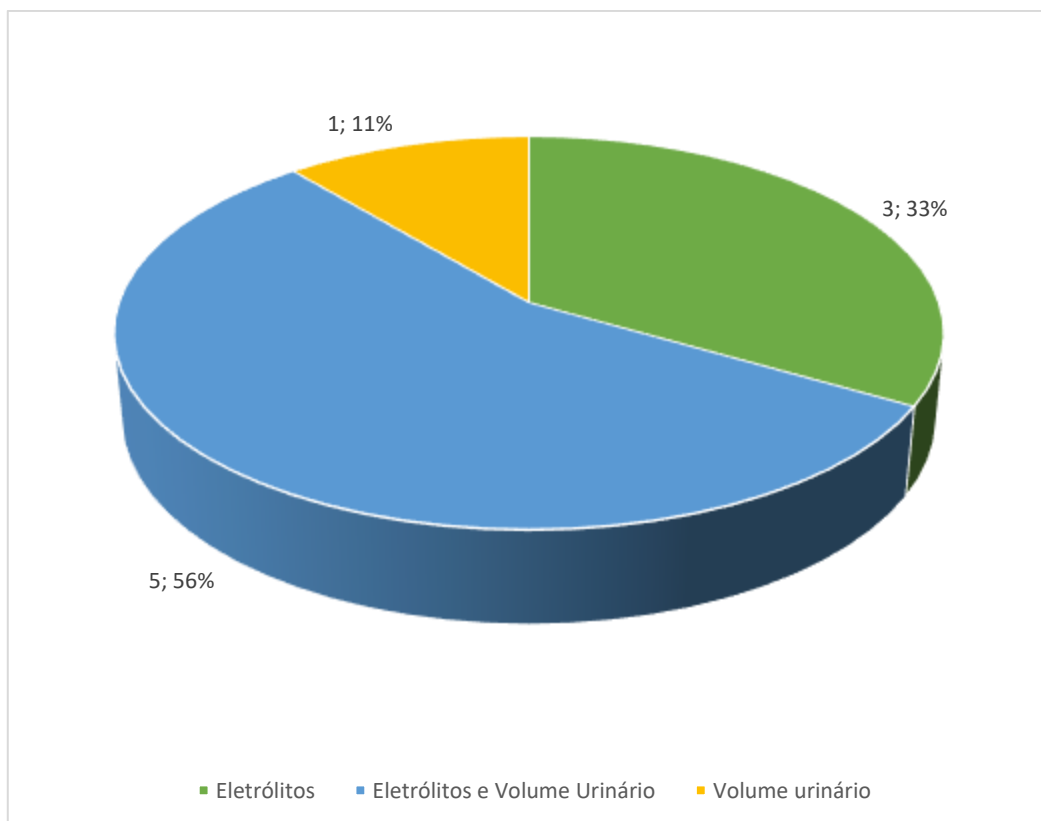
Artigos que não se relacionavam com o tema abordado.



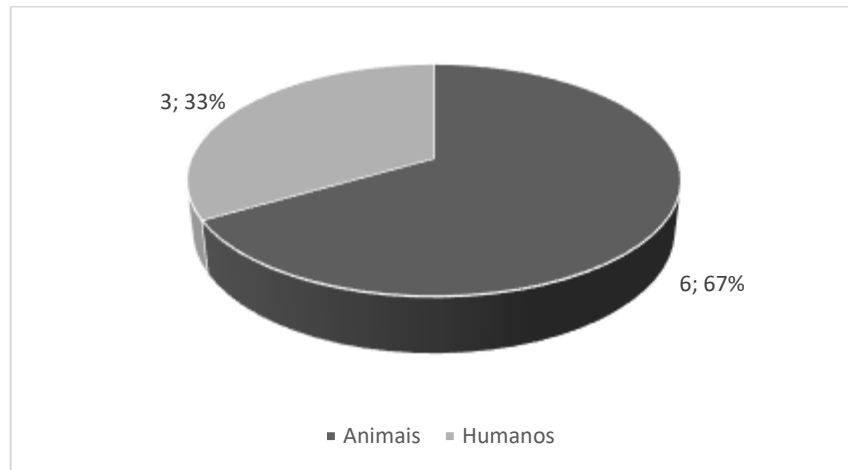
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando as palavras-chave em cada base de dados, foram selecionados 85 artigos, destes, apenas 9 foram escolhidos para composição do estudo, pois mais se adequaram às palavras-chave utilizadas na pesquisa. Os 76 artigos foram excluídos por contraposição aos objetivos e ao tema do trabalho. Dentre os 9 artigos selecionados para a discussão, 1 artigo trata apenas da influência da *Hibiscus sabdariffa L.* sobre o volume urinário, 3 artigos avaliam apenas a excreção de eletrólitos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{K}^+$ ) na urina ou séricos e 5 artigos trazem ambos resultados, demonstrados no Gráfico 1. Sobre os resultados encontrados, as avaliações do efeito diurético foram realizadas em humanos e animais (Gráfico 2), utilizando diferentes extrações (Gráfico 3), utilizando diferentes partes da HS (Gráfico 4) e suas respectivas posologias (Tabela 7).

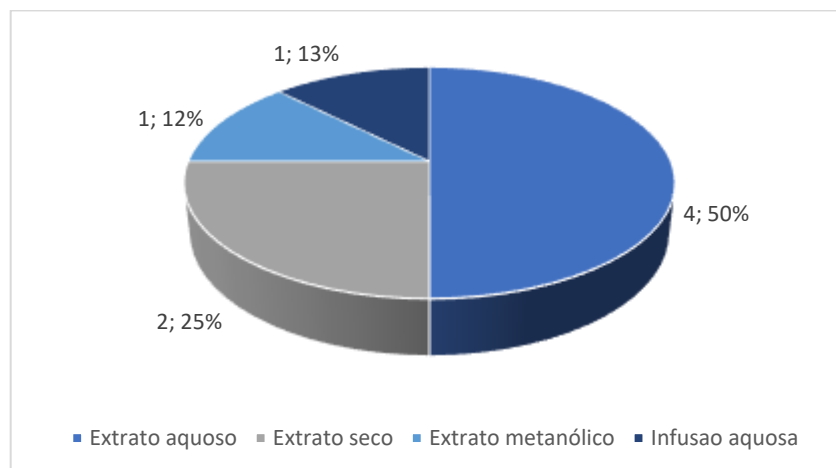
**Gráfico 1: Distribuição dos resultados obtidos**



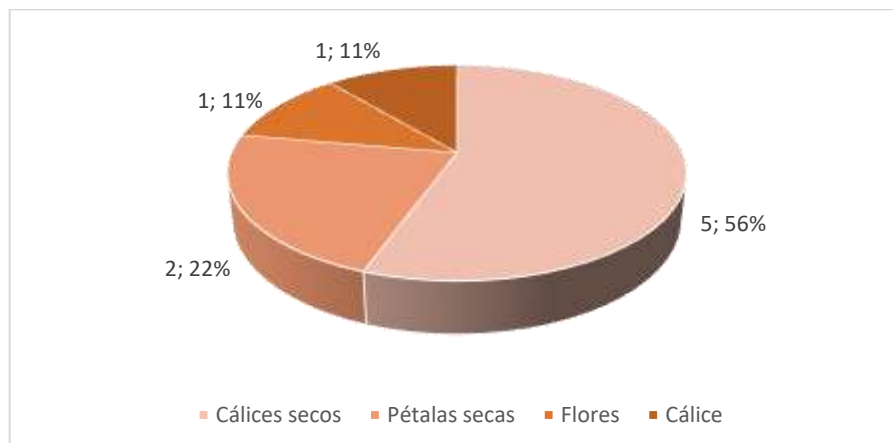
**Fonte: AUTOR, 2023.**

**Gráfico 2: Distribuição dos modelos experimentais**

**Fonte: AUTOR, 2023.**

**Gráfico 3: Método extrativo**

**Fonte: AUTOR, 2023.**

**Gráfico 4: Partes da planta**

**Fonte: AUTOR, 2023.**

**Tabela 7- Trabalhos científicos que avaliaram o efeito diurético do *Hibiscus Sabdariffa L.***

<b>Parte da Planta</b>	<b>Modelo experimental</b>	<b>Apresentação/posologia</b>	<b>Grupo controle/ Padrão de referência</b>	<b>Autor</b>
Cálice seco	Ratos	Extrato aquoso nas concentrações: 67,5 mg/kg, 125 mg/kg e 250 mg/kg	Hidroclorotiazida 10 mg/kg	NJINGA et al., 2020.
Pétalas de flores secas	Ratos Wistar	Extrato aquoso 200 mg/kg, 500 mg/ e 700 mg/kg	Furosemida 20mg, Hidroclorotiazida 25mg e Água	MEA et al., 2018.
Cálices secos	Humanos	Infusão aquosa de 150 mg/kg	Lisinopril 10mg	NWACHUKWU et. al., 2017
Cálice seco	Humanos	Infusão aquosa 150 mg/kg	Hidroclorotiazida 25mg	NWACHUKWU et. al,2015
Flores	Ratos Albinos Machos	Extrato aquoso nas concentrações 0 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg	Ratos normais não tratados	ALZUBADE, 2014
Cálices	Ratos Machos Albino Sprague-Dawley	Extrato aquoso 500 mg/kg, 1000 mg/kg, 1500 mg/kg, 2000 mg/kg e 2500 mg/kg	Furosemida 13 mg/kg (Avaliação do volume urinário) e ratos normais não tratados (Avaliação do perfil eletrolítico)	ALARCÓN-ALONSO et al., 2012.
Cálices secos	Camundongos albinos; ratos albinos; cepas locais de coelhos adultos saudáveis;	Extrato seco 40 mg/kg	Hidroclorotiazida 10 mg/kg	NDU et al., 2011
Cálice seco	Humanos	250 mg de extrato seco (Antocianinas isoladas) dissolvidos em 250mL de água	Lisinopril 10mg	HERRERA-ARELLANO et al., 2006
Pétalas secas	Ratos albinos	Extrato metanólico em doses graduadas (5mg/kg - 160 mg/kg)	Furosemida 3 mg/kg; Manitol 200 mg/kg; Hidroclorotiazida 10mg/kg e Espironolactona 3 mg/kg	AGUWA et al., 2005

**Fonte: AUTOR, 2023.**

NS Njinga et. al., avaliou em seu estudo, além da toxicidade da administração oral sub aguda e subcrônica, o potencial diurético do extrato aquoso de cálices de *Hibiscus sabdariffa L.* em 25 ratos, os quais tiveram sua urina coletada e o volume medido 18h após o tratamento. Estes foram divididos em 5 grupos de acordo com a administração de 0,2mL de solução salina normal (controle), hidroclorotiazida 10 mg/kg (padrão de referência), extratos aquosos nas concentrações de 67,5 mg/kg, 125 mg/kg e 250 mg/kg. Os resultados da avaliação do volume urinário dos grupos testem foram comparáveis ao padrão de referência ( $3,78 \pm 0,81$ ), especialmente nas doses de 67,7 mg/kg ( $3,88 \pm 0,89$ ) e 250mg/kg ( $3,98 \pm 2,11$ ), enquanto que a dosagem de 125 mg/kg também produziu um volume de urina considerável ( $3,02 \pm 0,70$ ). Ao avaliar a excreção de eletrólitos em ppm/100g/18h, o grupo controle apresentou excreção referente a  $0,3 \pm 0,3$  de  $\text{Na}^+$ ;  $\text{K}^+$  de  $6,64 \pm 0,089$  e  $\text{Cl}^-$  de  $21,57 \pm 6,71$ , enquanto o grupo padrão de referência hidroclorotiazida apresentou excreção urinária de eletrólitos iguais a:  $\text{Na}^+$  de  $2,025 \pm 1,24$ ;  $\text{K}^+$  de  $7,89 \pm 0,02$  e  $\text{Cl}^-$  de  $117,16 \pm 7,90$ . A administração de 250 mg/kg produziu um leve aumento na excreção urinária de  $\text{K}^+$  ( $8,12 \pm 0,045$ ) e um leve aumento na excreção de  $\text{Cl}^-$  ( $121,75 \pm 9,39$ ) e  $\text{Na}^+$  ( $7,05 \pm 4,25$ ). A dose de 125mg/kg não produziu perda significativa de  $\text{K}^+$  ( $6,31 \pm 0,168$ ), mas produziu perda expressiva de  $\text{Cl}^-$  ( $155 \pm 4,45$ ) e  $\text{Na}^+$  ( $13,57 \pm 8,88$ ). O extrato de 67,7 mg/kg apresentou excreção muito significativa de  $\text{Na}^+$  ( $62,25 \pm 16,96$ ) e  $\text{Cl}^-$  ( $120,24 \pm 6,59$ ) e nenhuma perda significativa de  $\text{K}^+$  ( $6,72 \pm 0,162$ ). O mecanismo de efeito diurético observado e proposto do HS é de inibição da reabsorção tubular de água e eletrólitos (NJINGA et al., 2020).

O extrato aquoso de *Hibiscus sabdariffa L.* nas dosagens de 200, 500 e 700 mg/kg foram avaliados em comparação ao efeito diurético da Furosemida 20mg, Hidroclorotiazida 25mg e água (grupo controle). Os resultados demonstrados foram apenas na dosagem de 700mg/kg. O estudo obteve como desfecho a avaliação do aumento do volume urinário excretado em 24 horas nos ratos de controle sendo de  $9,56 \pm 1,8$  ml/kg, nos ratos tratados com o extrato de HS esse volume foi  $29,4 \pm 2,09$  ml/kg, já os ratos tratados com hidroclorotiazida apresentaram excreção de  $48,36 \pm 2,99$  ml/kg e os ratos tratados com furosemida  $46,15 \pm 2,20$  ml/kg. A concentração de eletrólitos na urina no período de 24 horas também foi avaliada, obtendo que a dosagem de 700 mg/kg aumentou as concentrações em 72,51% para sódio, 76,54% para potássio e 58,81% de cloro, enquanto a hidroclorotiazida resultou em excreção de 80,79% de sódio, 85,30% de potássio e 75,97% de cloro, e a furosemida 86% de sódio, 79% de potássio e 71,58% de cloro, em relação aos eletrólitos do controle que obteve-se concentração de  $40,5 \pm 3,5$  meq/L/24h para  $\text{Na}^+$ ;  $32,4 \pm 1,25$  meq/L/24h para  $\text{K}^+$  e  $50,12 \pm 7,7$  meq/L/24h para  $\text{Cl}^-$  (MEA et al., 2018).

78 pacientes recém-diagnosticados com hipertensão leve a moderada não tratada foram recrutados para um estudo que avaliou dentre outros parâmetros, o volume urinário de pacientes que receberam infusão aquosa de 150 mg/kg de *Hibiscus sabdariffa L.* em comparação com o lisinopril 10mg, no intervalo de 4 semanas. Teve como desfecho o aumento do volume urinário significativamente maior no grupo HS em todos os pontos de medição, sendo mais expressivo na quarta semana de tratamento, onde o volume urinário chegou a cerca de 2000 ml, enquanto o lisinopril apresentou um volume de aproximadamente 1500 ml (NWACHUKWU et. al., 2017).

Em uma investigação sobre o efeito do consumo da infusão de *Hibiscus Sabdariffa L.* 150 mg/kg sobre o perfil eletrolítico de 80 nigerianos hipertensos leves a moderados, em comparação ao diurético hidroclorotiazida 25mg e o grupo placebo, Hidroclorotiazida reduziu significativamente o  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  sérico e aumentou a eliminação de  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  na urina, enquanto o HS reduziu a eliminação de  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  na urina e também reduziu  $\text{Na}^+$  sérico, sugerindo que a Hidroclorotiazida pode causar desequilíbrio eletrolítico em comparação ao HS e que HS é um diurético poupador de potássio. Após a retirada do tratamento, os pacientes que receberam a infusão apresentaram maior duração na ação de redução de  $\text{Na}^+$  sérico, em relação ao grupo hidroclorotiazida (NWACHUKWU et. al., 2015).

Em seu trabalho, Alzubade demonstra o uso do extrato aquoso de HS nas concentrações de 25, 50, 100 e 200 mg/kg, durante 28 dias, em ratos albinos macho, tendo ratos saudáveis não tratados como controle. Obteve como resultado em meq/L, respectivamente as concentrações, os níveis séricos de  $\text{Na}^+$  de  $149 \pm 2,8$ ;  $149 \pm 5$ ;  $150 \pm 5$ ;  $150 \pm 5$ ; enquanto  $\text{K}^+$  de  $5,0 \pm 0,3$ ;  $5,11 \pm 0,2$ ;  $5,3 \pm 0,2$ ;  $5,6 \pm 0,3$  e  $\text{Cl}^-$  de  $107 \pm 2,5$ ;  $108 \pm 2,3$ ;  $108 \pm 1,4$ ;  $108 \pm 2,8$ , obtendo assim nenhuma alteração significativa, em nenhuma das concentrações, sobre o grupo controle que obteve  $\text{Na}^+$   $148 \pm 5,2$ ;  $\text{K}^+$  igual a  $4,9 \pm 0,4$  e  $\text{Cl}^-$  com  $106 \pm 2,8$ . O trabalho sugere que nestas concentrações, o extrato aquoso da flor de HS não prejudica a função renal (ALZUBADE, 2014).

O efeito diurético, em ratos, do extrato aquoso nas doses de 1500, 2000 e 2500 mg/kg induziu excreção urinária de 3,0; 4,3 e 4,4 ml/h de urina, sendo assim, dose-dependente e comparável ao grupo que recebeu furosemida na dose de 13mg/kg, que causou excreção urinária de 4,8ml/h. A excreção urinária de eletrólitos apresentou um padrão diferente para cada um dos extratos, sendo assim, respectivamente as dosagens de 500, 1000, 1500, 2000 e 2500, a excreção em meq/100g/5h de:  $\text{Na}^+$  iguais a  $0,77 \pm 0,04$ ;  $0,81 \pm 0,01$ ;  $0,85 \pm 0,02$ ;  $0,92 \pm 0,04$ ;  $0,96 \pm 0,03$ ;  $\text{K}^+$  com  $0,29 \pm 0,05$ ;  $0,29 \pm 0,08$ ;  $0,29 \pm 0,07$ ;  $0,29 \pm 0,07$ ;  $0,30 \pm 0,07$  e  $\text{Cl}^-$  de  $1,33 \pm 0,26$ ;  $1,72 \pm 0,18$ ;  $1,72 \pm 0,28$ ;  $1,70 \pm 0,32$  e  $1,48 \pm 0,20$ , enquanto que o grupo controle apresentou excreção de  $\text{Na}^+$  igual a  $0,49 \pm 0,04$ , de  $\text{K}^+$  igual a  $0,24 \pm 0,04$  e  $\text{Cl}^-$  igual a  $1,05 \pm 0,28$ . Concluindo

que a relação  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  indica que o extrato aquoso tem efeito poupador de potássio (ALARCÓN-ALONSO et al., 2012).

Um estudo avaliou a interação entre 40 mg/kg de extrato seco de HS e 10 mg/kg de Hidroclorotiazida em camundongos albinos (15-22g), ratos albinos (150-260g) e cepas locais de coelhos adultos saudáveis (1,2-2,0 kg), resultando em um aumento significativo no volume de urina de modo que o extrato de HS sozinho produziu  $3,73 \pm 1,33$  mL de urina e HTZ  $4,57 \pm 0,67$  ml. Ao avaliar a excreção de eletrólitos, HS eliminou  $329,44 \pm 20,0$  mmol/L de  $\text{Na}^+$ ,  $352,38 \pm 12,59$  de  $\text{K}^+$  e  $55,00 \pm 12,58$  mmol/L de  $\text{Cl}^-$  e HTZ sozinho  $616,21 \pm 36,49$  mmol/L de  $\text{Na}^+$ ,  $375,09 \pm 39,38$  de  $\text{K}^+$  e  $293,33 \pm 29,33$  mmol/L de  $\text{Cl}^-$ . Observou-se também que a coadministração prolongou a concentração plasmática da hidroclorotiazida (NDU et al., 2011).

Herrera-Arellano et al., relataram em seu ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, os efeitos de 250 mg de extrato seco (composto de antocianinas isoladas de um extrato aquoso) diluídos em 250 ml de água e do grupo controle lisinopril 10mg sobre os efeitos nos eletrólitos séricos. Neste estudo foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com idades entre 25 e 61 anos, com diagnóstico de hipertensão leve a moderada, durante 4 semanas. Os resultados obtidos no grupo controle apenas aumentaram o  $\text{Cl}^-$  plasmático em 2,87 meq/L, uma vez que os resultados obtidos para este grupo de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  no início e fim do tratamento, foram respectivamente iguais 139,17 para 139,57; de 3,79 para 3,59; e de 91,66 para 94,53. Com a utilização do extrato seco de HS houve a diminuição de  $\text{Na}^+$  plasmático em 2,04 meq/L, aumento de  $\text{Cl}^-$  sérico em 3,42 meq/L e o nível de  $\text{K}^+$  não foi afetado, onde os resultados obtidos para  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  no início e fim do tratamento, foram respectivamente iguais 139,09 para 137,35; de 3,67 para 3,54; e de 91,71 para 95,13, sugerindo que o HS atue como um provável antagonista de aldosterona (HERRERA-ARELLANO et al., 2006).

C.N. Aguwa et al., realizaram um estudo dividido em 2 partes, na qual a primeira determinou a dose mais ativa do extrato escolhido e a segunda para comparar a concentração mais ativa com 3mg/kg de espironolactona, 10 mg/kg de hidroclorotiazida, 200 mg/kg de manitol e 3 mg/kg de furosemida, utilizando os efeitos do manitol e solução salina normal como controle. Na primeira parte do estudo foi manipulado um extrato metanólico de pétalas secas em 6 doses graduadas que, em progressão geométrica, variaram entre 5 a 160 mg/kg, as quais foram administradas via intraperitoneal, não ultrapassando 0,5 ml, em 12 camundongos albinos e 70 ratos. A dose mais ativa foi escolhida de acordo com a formação do maior volume de urina, sendo então concluído que a de 40 mg/kg seria a utilizada, por produzir 1,8mL, valor comparável e superior ao Manitol 1,73mL, Espironolactona 0,30mL, hidroclorotiazida 1,15mL e a salina normal de 0,47 ml, sendo inferior apenas no volume produzido pela furosemida (4,82

ml). A dosagem de 40mg/kg passou para a segunda fase do estudo, onde foram observadas as concentrações de eletrólitos, obtendo para  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  respectivamente, os valores de  $9,40 \pm 1,33$ ;  $27,60 \pm 2,42$ ;  $0,16 \pm 0,05$  mg/L para o extrato, enquanto que para a salina normal obteve-se  $10,00 \pm 3,58$ ;  $24,20 \pm 6,33$ ;  $0,44 \pm 0,15$  mg/L; para furosemida  $23,00 \pm 5,39$ ;  $35,00 \pm 6,20$ ;  $0,72 \pm 0,23$  mg/L; para a espironolactona  $8,40 \pm 1,57$ ;  $17,80 \pm 3,82$ ;  $1,32 \pm 1,17$  mg/L; para o manitol  $11,60 \pm 2,93$ ;  $27,80 \pm 9,39$ ;  $0,47 \pm 0,24$  mg/L; e por fim a hidroclorotiazida, com  $4,00 \pm 0,89$ ;  $48,60 \pm 11,83$ ;  $0,25 \pm 0,03$  mg/L. Ao comparar os valores, o extrato causou uma redução na excreção de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{Cl}^-$ , enquanto aumentou ligeiramente a excreção de  $\text{K}^+$  (AGUWA et. al., 2005).

## 6 CONCLUSÃO

Com base na pesquisa, todos os resultados convergem acerca do efeito da *Hibiscus sabdariffa* L. sobre o aumento do volume urinário e sobre as alterações nos níveis de eletrólitos séricos e excretados, tornando evidente o efeito diurético da HS. Neste sentido, os efeitos positivos observados trazem a HS como uma planta medicinal alternativa para o desenvolvimento de novas diretrizes terapêuticas em patologias que necessitam do uso de diuréticos.



## REFERÊNCIAS

- ADEYEMI, David O; UKWENYA, Victor O; OBUOTOR, Efere M; *et al.* Anti-hepatotoxic activities of *Hibiscus sabdariffa* L. in animal model of streptozotocin diabetes-induced liver damage. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 277, 2014.
- AGUWA, Cn; NDU, Oo; NWANMA, Cc; *et al.* Verification of the folkloric diuretic claim of *Hibiscus sabdariffa* L. petal extract. **Nigerian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 1, p. 1–8, 2004.
- ALARCÓN-ALONSO, Javier; ZAMILPA, Alejandro; AGUILAR, Francisco Alarcón; *et al.* Pharmacological characterization of the diuretic effect of *Hibiscus sabdariffa* Linn (Malvaceae) extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 3, p. 751–756, 2012.
- ALPERS, C.E. O rim. *In*: ABBAS, A.K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N.; ASTER, J.C. (org.); **Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas das Doenças**, 8ª ed., Elsevier/Medicina Nacionais, Rio de Janeiro, 2012. Cap 20, p.913-977.
- ALZUBADE, BushraAbbas. Efeitos do extrato aquoso de *Hibiscus sabdariffa* L. sobre alguns índices bioquímicos da função hepática e renal em ratos albinos machos. **Magazinoff Al-Kufa University Biology**, v. 6, n. 2, pág. 1-9, 2014.
- BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.
- BHATTACHARYA, M.; ALPER, S.L. Farmacologia da regulação do volume. *In*: GOLAN, D.E.; TASHJIAN JR, A.H.; ARMSTRONG, E.J.; ARMSTRONG, A.W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. Cap 20.
- BONILLA MARTÍNEZ , S. M.; GUALÁN CHACÓN, M. .; CHACÓN VALDIVIEZO , G. D. L. Ángeles .; TORRES CRIOLLO, L. M. . INSUFICIENCIA RENAL AGUDA. *Tesla Revista Científica*, [S. l.], v. 9789, n. 8788, 2022. DOI: 10.55204/trc.v9789i8788.64. Disponível em: <https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/64>. Acesso em: 9 abr. 2023.

BORTOLOTTO, Luiz Aparecido. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. **Revista brasileira de hipertensão**, v.15, n. 3, p. 152-155, 2008

CÂMARA, Janaína Lopes; BOAS, Rogério Rodrigues Vilas; NETO, Luiz Fernando Correa do N.; *et al.* Vitamina D: uma revisão narrativa / Vitamin D: a narrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5904–5920, 2021.

CIRQUEIRA, R. T.; ALVES, M. J Q F. Efeitos hipotensivo e diurético dos extratos aquosos de pitanga (*Eugenia uniflora* L.) e jambolão (*Eugenia jambolana* Lam.) em ratos normotensos anestesiados. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 7, n. 2, p. 86-91, 2005. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/68131>>.

COELHO, Carolyn Almeida; AMORIM, Bruno S. Expandindo a distribuição geográfica de *Hibiscus sabdariffa* L.(Malvaceae): uma espécie naturalizada e negligenciada para a flora brasileira. **Hoehnea**, v. 46, 2019.

DA-COSTA-ROCHA, Inês; BONNLAENDER, Bernd; SIEVERS, Hartwig; *et al.* *Hibiscus sabdariffa* L. – A phytochemical and pharmacological review. **Food Chemistry**, v. 165, p. 424–443, 2014.

DE ANDRADE, Ana Eliza Almeida; BINDA, Nancy Scardua; DA SILVA, Juliana Figueira. Análise da associação entre diuréticos tiazídicos e o desenvolvimento do diabetes mellitus do tipo 2 / Analysis of the association between thiazide diuretics and the development of type 2 diabetes mellitus. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 24170–24187, 2021.

DE LIMA, Salatiel Henrique Pereira; DE LEMOS, Dayana Gouveia; DE LIMA, Saletty Pereira; *et al.* A biotecnologia na produção do biofármaco eritropoetina humana recombinante / Biotechnology in the production of recombinant human erythropoetin biopharmaceutical. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 1, p. 6473–6481, 2022.

DOS SANTOS, Vitor Cardoso; POZZA, Aline Aziz Alexandre; ALVES, Laura Portela; *et al.* Injúria Renal Aguda: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 3, p. 9717–9736, 2023.

FAKEYE, Titilayo O.; PAL, Anirban; BAWANKULE, D. U.; *et al.* Toxic effects of oral administration of extracts of dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Malvaceae). **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 3, p. 412–416, 2009.

GIEBISCH, G.; WINDHAGER, E.. Filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal In: BORON, W.F.; BOULPAEP, E.L. **Fisiologia médica**. 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. Cap 34, P 767-781.

HALL, J.E. **Guyton & Hall- Tratado de fisiologia médica**. 13.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HERRERA-ARELLANO, Armando; MIRANDA-SÁNCHEZ, Judith; ÁVILA-CASTRO, Pedro; *et al.* Clinical Effects Produced by a Standardized Herbal Medicinal Product of *Hibiscus sabdariffa* on Patients with Hypertension. A Randomized, Double-blind, Lisinopril-Controlled Clinical Trial. **Planta Medica**, v. 73, n. 01, p. 6–12, 2007.

HOU, De-Xing; TONG, Xuhui; TERAHARA, Norihiko; *et al.* Delphinidin 3-sambubioside, a Hibiscus anthocyanin, induces apoptosis in human leukemia cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 440, n. 1, p. 101–109, 2005.

IZQUIERDO-VEGA, Jeannett; ARTEAGA-BADILLO, Diego; SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ, Manuel; *et al.* Organic Acids from Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) —A Brief Review of Its Pharmacological Effects. **Biomedicines**, v. 8, n. 5, p. 100, 2020.

JAMROZIK, Daniel; BORYMSKA, Weronika; KACZMARCZYK-ŻEBROWSKA, Ilona. *Hibiscus sabdariffa* in Diabetes Prevention and Treatment—Does It Work? An Evidence-Based Review. **Foods**, v. 11, n. 14, p. 2134, 2022.

JOVEN, Jorge; MARCH, Isabel; ESPINEL, Eugenia; *et al.* *Hibiscus sabdariffa* extract lowers blood pressure and improves endothelial function. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 58, n. 6, p. 1374–1378, 2014.

JUNIOR, João Egidio Romão. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, 2004.

KEHRENBURG, Miriam C. A.; BACHMANN, Hagen S. Diuretics: a contemporary pharmacological classification? **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 395, n. 6, p. 619–627, 2022.

LONG, Qionghua; CHEN, Hongyan; YANG, Wenhui; *et al.* Delphinidin-3-sambubioside from *Hibiscus sabdariffa*. L attenuates hyperlipidemia in high fat diet-induced obese rats and oleic acid-induced steatosis in HepG2 cells. **Bioengineered**, v. 12, n. 1, p. 3837–3849, 2021.

MACEDO, Wanderson de Lima Rodrigues. Uso da fitoterapia no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis: Revisão integrativa. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 1, n. 3, 2019.

MACIEL, Mônica Jachetti *et al.* Avaliação do extrato alcoólico de hibisco (*Hibiscus sabdariffa* L.) como fator de proteção antibacteriana e antioxidante. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 71, n. 3, p. 462-470, 2012.

MEA, Arsene; SEDAGBANDE, Stanilas; ABO, Kouakou Jean Claude; *et al.* Diuretic Activity of *Hibiscus sabdariffa* L. in Wistar Rats. **International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine**, v. 9, p. 10–17, 2018.

MICHAEL FELKER, G. Diuretic Management in Heart Failure: diuretic management in heart failure. **Congestive Heart Failure**, v. 16, p. S68–S72, 2010.

MICHEL, Nathiele Carvalho; SCHWARTZ, Eda; DOS SANTOS, Bianca Pozza; *et al.* O uso dos fármacos na doença renal crônica pelos pacientes em hemodiálise. **Saúde em Redes**, v. 7, n. 1, p. 193–203, 2021.

MOREIRA, Catarina; FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DE LISBOA. Osmose. **Revista de Ciência Elementar**, v. 2, n. 4, 2014. Disponível em: <<http://rce.casadasciencias.org/art/2014/241>>. Acesso em: 21 abr. 2023.

MOREIRA, G. C.; CIPULLO, J. P.; VILELA-MARTIN, J. F.. Existem diferenças entre os diversos diuréticos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 20, n. 2, p. 55-62, 2013.

NDU, Okechukwu O.; NWORU, Chukwuemeka S.; EHIEMERE, Chinwendu O.; *et al.* Herb–Drug Interaction Between the Extract of *Hibiscus sabdariffa* L. and Hydrochlorothiazide in Experimental Animals. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 6, p. 640–644, 2011.

NIGRO, Doroth; FORTES, Zuleica Bruno. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Rev Bras Hipertens**, v. 12, n. 2, pág. 103-107, 2005.

NJINGA, N.S.; KOLA-MUSTAPHA, A.T.; QUADRI, A.L.; *et al.* Toxicity assessment of sub-acute and sub-chronic oral administration and diuretic potential of aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* calyces. **Heliyon**, v. 6, n. 9, p. e04853, 2020.

NWACHUKWU, D. C.; ANEKE, E. I.; NWACHUKWU, N. Z. *et al.* Does consumption of an aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* affect renal function in subjects with mild to moderate hypertension? **The Journal of Physiological Sciences**, v. 67, n. 1, p. 227–234, 2017.

NWACHUKWU, Dc; ANEKE, E; NWACHUKWU, Nz; *et al.* Effect of *Hibiscus sabdariffa* on blood pressure and electrolyte profile of mild to moderate hypertensive Nigerians: A comparative study with hydrochlorothiazide. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 18, n. 6, p. 762, 2015.

PIMENTA, Eduardo. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais? **Revista Brasileira de Hipertensão**, vol.15, n. 3, p. 166-167, 2008.

POWELL, J. Diuréticos. *In*: WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. (org.). **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 241-253

RANG, H. P.; RITTER, R.J.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REILLY, R.F.; JACKSON, E.K. Regulação da função renal e volume vascular. *In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*, 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012. Cap 25. p. 671-719.

RIAZ, Ghazala; CHOPRA, Rajni. Uma revisão sobre fitoquímica e usos terapêuticos de *Hibiscus sabdariffa* L. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 102, p. 575-586, 2018.

RODRIGUES, Dhulia Nogueira; RODRIGUES, Debora Fernandes. Fitoterapia como coadjuvante no tratamento da obesidade. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 5, n. 4, p. 19-19, 2017.

SAM, R.; PEARCE, D.; IVES, H. Agentes diuréticos. *In: KATZUNG B. G.; TREVOR A. J. (org.). Farmacologia básica e clínica*. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017. Cap 15, p. 249-269.

SANTOS, Reginaldo Passoni Dos; CARVALHO, Ariana Rodrigues Da Silva; ALVES, Sidnei Roberto; *et al.* Complicações intradialíticas em pacientes com injúria renal aguda. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 35, 2022.

SILVA, Andreia Soares; BRANDÃO, Elineuda de Sousa Parente; LIMA, Liene Ribeiro. Assistência farmacêutica ao paciente idoso portador de doenças crônicas e arterial sistêmica. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 3, n. 1, 2017.

SILVERTHORN, Dee Unglaub; **Fisiologia humana: Uma abordagem integrada**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 622-649.

SIMÕES, Claudia Maria Oliveira; SCHENKEL, Eloir Paulo. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 12, p. 35-40, 2002.

SIREERATAWONG, S; ITHARAT, A; KHONSUNG, P; *et al.* Toxicity studies of the water extract from the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. in rats. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 10, n. 4, p. 122–127, 2013.

SOARES, Felipe Campos et al. Prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus em portadores de doença renal crônica em tratamento conservador do serviço ubaense de nefrologia. **Revista científica UNIFAGOC-saúde**, v. 2, n. 2, p. 21-26, 2018

SOBOTA, Jociane De Fátima; PINHO, Marcela Garcia; OLIVEIRA, Vinícius Bednarczuk De. Perfil físico-químico e atividade antioxidante do cálice da espécie *Hibiscus sabdariffa* L . a partir do extrato aquoso e alcoólico obtidos por infusão e decocto. **Revista Fitos**, v. 10, n. 1, 2016. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2446-4775.20160004>>. Acesso em: 21 abr. 2023.

SOGO, Takayuki; TERAHARA, Norihiko; HISANAGA, Ayami; *et al.* Anti-inflammatory activity and molecular mechanism of delphinidin 3-sambubioside, a *Hibiscus* anthocyanin: Anti-Inflammatory Effects of Delphinidin 3-Sambubioside. **BioFactors**, v. 41, n. 1, p. 58–65, 2015.

VEIGA JUNIOR, Valdir F.; PINTO, Angelo C.; MACIEL, Maria Aparecida M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519–528, 2005.