



Avaliação pré-clínica da interferência do chá de *Conocarpus erectus* L. (Combretaceae) sobre o perfil hematológico e bioquímico de rotina

Preclinical evaluation of the interference of *Conocarpus erectus* L. (Combretaceae) tea on routine hematological and biochemical profile

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2024.1559>

Paz, Allane Patricia Santos da^{1*}

 <https://orcid.org/0000-0001-6084-6989>

Santos, Gisely Santiago²

 <https://orcid.org/0000-0001-6143-3588>

Vale, Michael Eduardo Melo do²

 <https://orcid.org/0009-0001-9170-2918>

Galvão, Izabela Nascimento²

 <https://orcid.org/0000-0003-3595-240X>

Silva, Lara Gabriele Silva da²

 <https://orcid.org/0009-0004-9428-5242>

Negrão, Tamara Ingrid dos Santos³

 <https://orcid.org/0009-0009-6701-3360>

Hamoy, Moises¹

 <https://orcid.org/0000-0002-2931-4324>

Madeira, Lucimar Di Paula dos Santos¹

 <https://orcid.org/0000-0001-7708-7640>

Mello, Vanessa Jóia de¹

 <https://orcid.org/0000-0003-0359-9760>

¹Universidade Federal do Pará, UFPA. Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de pesquisa, ensino e extensão em Análises Clínicas. Rua Augusto Correa, S/N, Guamá, CEP 66075-110, Belém, PA, Brasil.

²Universidade Federal do Pará, UFPA. Faculdade de Medicina, Avenida Generalíssimo Deodoro, 1257, Umarizal, CEP 66050-160, Belém, PA, Brasil.

³Universidade Federal do Pará, UFPA. Programa de Pós-graduação em Análises Clínicas. Rua Augusto Correa, S/N, Guamá, CEP 66075-110, Belém, PA, Brasil.

*Correspondência: allane.paz@ics.ufpa.br.

Resumo

A espécie *Conocarpus erectus* L., conhecida como “mangue botão”, é uma planta com grande aplicabilidade etnofarmacológica na terapia contra diabetes, úlcera gástrica e diarreia, sendo vastamente utilizada como tratamento único ou associado a alopátia. O presente trabalho avaliou possíveis alterações pré-clínicas nos exames hematológicos e bioquímicos de ratos Wistar frente ao consumo do chá liofilizado de *C. erectus* L durante 40 dias, na dose equivalente à utilizada de forma tradicional para distúrbios digestivos. A exposição em doses repetidas não foi capaz de promover alterações significativas na massa corpórea e nos parâmetros hematológicos/bioquímicos de rotina avaliados. Estudos com estas características promovem

uma maior compreensão do uso da medicina tradicional, das possíveis interações com parâmetros laboratoriais diagnósticos e sobre o impacto no acompanhamento dos pacientes.

Palavras-chave: Mangue botão. Etnofarmacologia. Interações. Parâmetros bioquímicos. Parâmetros hematológicos.

Abstract

The *Conocarpus erectus* L, known as “button mangrove”, is a plant with great ethnopharmacological applicability in diabetes, gastric ulcer, and diarrhea, widely used as a single treatment, or associated with allopathy. Using a preclinical model, the present work evaluated possible alterations in the hematological and biochemical tests of Wistar rats after consumption of lyophilized *C. erectus* L. tea for 40 days, at the dose traditionally used for digestive disorders. Exposure in repeated doses could not promote significant changes in body mass and routine hematological/biochemical parameters evaluated. Studies with these characteristics promote a greater understanding of the use of traditional medicine, the possible interactions on diagnostic laboratory parameters, and the impact on patient follow-up.

Keywords: Mangrove button. Ethnopharmacology. Interactions. Biochemical parameters. Hematological parameters.

Introdução

A espécie *Conocarpus erectus* L. é uma planta pertencente à família Combretaceae com grande aplicabilidade etnofarmacológica no tratamento das mais diversas patologias humanas, tendo grande expressão na região amazônica e áreas litorâneas^[1]. O seu consumo é bem diversificado, as folhas podem ser ingeridas e as cascas e os frutos podem passar por decocção para serem consumidos na forma de chá^[1].

Na medicina popular, *Conocarpus erectus* L. é utilizada como mucolítico; no tratamento de conjuntivites, anemias, febre, diabetes, infecções gonocócicas, sífilis e em desordens digestivas, como diarreia e úlcera gástrica^[2]. Tal potencial farmacológico está presente em diferentes partes da planta: folhas, caules, frutos e flores, e envolve propriedades antioxidantes, anticancerígenas, antimicrobianas e hepatoprotetoras^[3,4]. Além de apresentar-se como adstringente, hemostático e ser eficaz no tratamento de hemorragias, orquite, brotoeja e inchaços^[3].

Estudos que analisaram o perfil fitoquímico da *C. erectus* L., evidenciaram a presença de taninos, flavonoides, terpenoides e cumarinas^[5,6]. Tais compostos, além de promoverem ações farmacológicas, podem alterar os níveis de parâmetros bioquímicos séricos, exercendo uma influência benéfica (devido ao aumento da atividade antioxidante) ou toxicológica^[5,6]. A modificação destes parâmetros pode levar a um diagnóstico diferencial equivocado, principalmente devido ao desconhecimento dos efeitos do uso de diferentes partes da planta sobre os parâmetros bioquímicos^[7].

As interferências em análises laboratoriais causadas pela atividade dos compostos fenólicos presentes em plantas medicinais, como a *Conocarpus erectus* L., se dão pela sua capacidade de atuar como agentes redutores, doadores de hidrogênio e quelantes de metais^[5]. Apesar de existirem poucos estudos específicos sobre o tema, as evidências disponíveis indicam que, após a exposição repetida, o fato de polifenóis atuarem

nessas vias poderia ocasionar alterações em análises hematológicas, em nível bioquímico nos níveis de glicose, colesterol, triglicerídeos, ácido úrico; bilirrubina, creatinina, fósforo, ureia, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH) e fosfatase alcalina (FA)^[8-13].

As possíveis intercorrências causadas pelo uso dessa planta na medicina tradicional podem limitar a análise diagnóstica dos exames clínicos de rotina do paciente. Tais possibilidades estimulam a avaliação científica da presença/ausência e nível das alterações que o uso do chá dessa planta pode provocar. Diante disto, o presente estudo visou analisar, em nível pré-clínico, possíveis interferências nas análises hematológicas e bioquímicas de exames de rotina em ratos Wistar submetidos a dose repetidas (40 dias), do decocto liofilizado obtido da casca de *Conocarpus erectus* L, mimetizando uma administração subcrônica.

Material e Métodos

Obtenção das amostras

As amostras referentes à planta medicinal *Conocarpus erectus* L foram obtidas no Mangue de Salinópolis PA, com confirmação botânica na Embrapa Amazônia Oriental (EMBRAPA - IAN 194435) e Registro SISgen MMA Brasil - N°A4D4DB8.

Obtenção do liofilizado de *Conocarpus erectus* L (LCE)

A forma de extração do chá (decocto) e a parte da planta a ser utilizada para este fim foram baseadas nas informações etnofarmacológicas obtidas a partir da consulta de habitantes da região de coleta da planta, levando em conta seu uso tradicional para tratamento de desordens digestivas como diarreia, gastrite e úlcera gástrica^[3,14-16].

Inicialmente o material biológico (cascas) foi submetido à secagem por 48 horas em estufa a 40°C, depois triturado manualmente. Em seguida, 200 g do material triturado foram submetidos à extração por decocção, usando 1 L de água destilada, sob a temperatura de 100°C, por 10 minutos. Após, o chá foi filtrado (papel filtro), resfriado à temperatura ambiente e imediatamente submetido à liofilização.

Animais experimentais

Foram utilizados ratos Wistar com idade de aproximadamente 90 dias, pesando de 170-200 g, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal do Pará. A experimentação animal foi conduzida de acordo com os parâmetros éticos da legislação brasileira, recebendo parecer do comitê de ética em experimentação da UFPA - CEPAE, sob o número 0231015.

Procedimento Experimental

Na medicina tradicional, o chá de *C. erectus* L. é consumido a partir de 400 mL/dia, este valor foi a base para calcular a dose a ser administrada no estudo, respeitando a proporção de matéria vegetal/água utilizada na medicina popular (10g/400 mL de água para decocção), e respectivo rendimento do processo de liofilização do chá. Com a devida adaptação ao metabolismo da espécie animal utilizada^[17], foi determinada a dose de 120,6 mg/kg/dia de liofilizado de *Conocarpus erectus* L (LCE).

Os animais foram divididos em 2 grupos: o grupo I (n=10) foi utilizado como controle negativo e comparado ao grupo II (n=10), que recebeu o LCE. Os animais foram submetidos a exposição repetida diária do extrato na dose de 120,6 mg/kg, via oral, por 40 dias consecutivos. A escolha do período experimental seguiu a descrição do uso tradicional para ulcerações gástricas e gastrite, em média, que se relaciona positivamente com exposição de doses repetidas como recomendado pela Anvisa^[18], que preconiza que os ensaios de doses repetidas devem seguir a mesma duração dos ensaios farmacológicos. Todos os animais foram observados para a verificação dos sinais hipocráticos de toxicidade^[19,20]. A cada 10 dias foi efetuada a pesagem. Ao final do período experimental, os animais foram eutanasiados por anestesia profunda (xilasina 30 mg/kg + ketamina 300 mg/kg) e a punção cardíaca foi imediatamente efetuada para avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos.

As dosagens sorológicas foram realizadas a partir de testes bioquímicos colorimétricos específicos para cada parâmetro (Bioclin[®]) em espectroscopia visível/UV, sistema de contagem e diferenciação de células. Os padrões de referência para determinação das concentrações em soro (mg/dL), foram utilizados para construir a curva padrão de cada constituinte. A avaliação de parâmetros hematológicos e bioquímicos dos animais foi realizada de acordo com o descrito por Vasconcelos *et al.*^[21].

Para análise dos parâmetros hematológicos foi utilizado o analisador hematológico automático Counter 19 Wiener[®], que forneceu os seguintes parâmetros: número de hemácias ($10^6/\text{mm}^3$), hemoglobina (g/dL), hematócrito (%), volume corpuscular médio (VCM, μ^3), hemoglobina corpuscular média (HCM, μg), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM, %), leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$), neutrófilos bastonetes (%), neutrófilos segmentados (%), eosinófilos (%), linfócitos típicos (%), monócitos (%) e plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$). Os parâmetros bioquímicos: glicose (mg/dL), colesterol e frações (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL), transaminases (αGT , AST e ALT), ureia (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), creatinina (mg/dL), albumina (g/dL) e proteína total (g/dL) foram analisados pelo equipamento CM200 Wiener[®].

Análise estatística

Os resultados foram expressos com média \pm erro padrão da média ($M \pm \text{EPM}$). Foi realizado teste de normalidade (GraphPad Prism[®] 5.0) de Shapiro-Wilk, seguido de Teste t de Student, para o qual valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados e Discussão

Durante o período experimental (40 dias de tratamento), não foi observada toxicidade significativa nos testes hipocráticos^[19,20], através de monitoramento diário e comparação entre animais tratados e controles.

O **QUADRO 1** expressa os resultados do monitoramento do peso dos animais. A variação de peso se manteve tanto no grupo controle, quanto no grupo tratado.

QUADRO 1: Monitoramento dos pesos dos animais durante todo período experimental.

Período Experimental	Controles	Tratados	Valor-p
0 Dias	185,84 (±4,84)	181,17 (±3,52)	0,45
10 dias	205,67 (±3,71)	202,17 (±5,74)	0,62
20 dias	223,50 (±2,51)	220,00 (±5,45)	0,57
30 dias	238,50 (±2,44)	233,83 (±4,07)	0,34
40 dias	254,00 (±2,86)	250,50 (±3,42)	0,45

O **QUADRO 2** apresenta os resultados do perfil hematológico obtido nos grupos controle e tratado ao final do período experimental. Os grupos não apresentaram diferenças estatísticas significativas para nenhum dos parâmetros estudados, indicando ausência de alterações nos parâmetros hematológicos dos animais submetidos ao tratamento com doses repetidas de LCE por 40 dias.

QUADRO 2: Parâmetros hematológicos pós-tratamento (120,6 mg/kg via oral, após 40 dias).

Parâmetros	Controle	Tratado	Valor-p
Hemácias (10 ⁹ /mm ³) RBC	5,440 (±0,2785)	5,641 (±0,2888)	0,6219
Hemoglobina (g/dl) HGB	11,14 (±0,6208)	10,98 (±0,5532)	0,8024
Hematócrito (%) HCT	30,81 (±1,485)	30,36 (±1,485)	0,8425
VCM (fL)	56,54 (±0,4591)	54,02 (±0,4518)	0,1245
HCM (pg)	20,36 (±0,1605)	19,35 (±0,1030)	0,1534
CHCM (g/L)	36,14 (±0,2588)	35,92 (±0,2355)	0,5419
Leucócitos (10 ³ /mm ³) WBC	9014 (±0,8874)	9640 (±0,7823)	0,600
Linfócitos (%)	54,95 (±1,255)	58,054(±1,001)	0,6257
Monócitos (%)	3,740 (±0,9912)	3,650 (±0,745)	0,8955
Eosinófilos (%)	1,878 (±0,2451)	1,6785(±0,358)	0,5409
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	479,4 (±52,56)	544,1(±45,13)	0,3566

O **QUADRO 3** expressa os resultados obtidos via análise do perfil bioquímico sérico dos ratos controles e tratados. O tratamento efetuado com LCE não revelou resultados estaticamente diferentes quando comparados aos resultados entre grupos (**QUADRO 3**).

QUADRO 3: Parâmetros bioquímicos dos animais tratados por 40 dias com LCE.

Parâmetros	Controles	Tratados	Valor-p
Ureia (mg/dL)	24,86 (±1,382)	24,47 (±1,521)	0,8514
Creatinina (mg/dL)	0,4071 (±0,078)	0,3214 (±0,005)	0,3795
Ácido úrico (mg/dL)	1,800 (±0,2097)	1,827 (±0,3451)	0,9487
AST (U/L)	156,7 (±0,8010)	164,3 (±20,45)	0,8010
ALT (U/L)	58,64 (±2,539)	67,40 (±4,880)	0,1308
Gama GT	1,523 (±0,1729)	1,499 (±0,3055)	0,5480
Proteína total (g/dL)	6,087 (±0,2952)	5,980 (±0,3155)	0,8068
Albumina(g/dL)	3,58 (±0,7570)	3,55 (±0,7794)	0,9768
Glicose (mg/dL)	103,90 (±10,69)	90,60 (±10,87)	0,0617

Parâmetros	Controles	Tratados	Valor-p
Colesterol total (mg/dL)	43,36 (\pm 1,897)	46,4 (\pm 2,495)	0,3454
HDL - Colesterol (mg/dL)	15,22 (\pm 0,873)	17,33 (\pm 0,339)	0,3049
LDL - Colesterol (mg/dL)	20,64 (\pm 1,546)	23,27 (\pm 2,083)	0,0845
VLDL - Colesterol (mg/dL)	14,71 (\pm 1,669)	12,60 (\pm 0,9943)	0,2758
Triglicerídeos (mg/dL)	74,79 (\pm 8,382)	62,33 (\pm 4,951)	0,2045

A análise da exposição pré-clínica de LCE em doses repetidas por 40 dias diante da massa e do perfil laboratorial hematológico e bioquímico de rotina, detalhadamente apresentada nos **QUADRO 1, 2 e 3**, respectivamente, indica que o LCE não influencia a massa corporal de *Rattus norvegicus* da linhagem Wistar, uma vez que o ganho intergrupos se manteve dentro do esperado para a espécie, ou seja, inicialmente acelerado, e progressivamente decrescente no decorrer das semanas, tendendo a atingir estabilidade aos 6 meses de vida^[22].

A avaliação dos parâmetros laboratoriais, hematológicos e bioquímicos permite descrever os 3 mecanismos pelos quais as plantas (aplicadas como recurso terapêutico), medicamentos e toxicantes podem interagir: interferência direta no teste, por reações cruzadas entre os componentes; efeitos fisiológicos, seja de toxicidade ou indução enzimática; e por contaminação cruzada, devido à presença de contaminantes ambientais, por exemplo^[6]. No entanto, os resultados obtidos a partir da exposição ao chá das cascas de *Conocarpus erectus* L (LCE), administrado de forma repetida por 40 dias consecutivos, não revelou potenciais interações capazes de modificar significativamente os valores dos analitos mensurados, em comparação ao grupo controle.

Dentro da família Combretaceae, algumas espécies expressam alterações significativas nos parâmetros laboratoriais em ensaios pré-clínicos. Como exemplo a *Combretum molle*, uma planta da mesma família da *Conocarpus erectus* L., tradicionalmente utilizada no tratamento e manejo de diversas doenças, cujas propriedades medicinais se devem à presença de alcaloides, flavonoides, fenólicos, taninos e outros fitoconstituintes^[23]. O extrato da semente dessa planta, em doses entre 100 e 250 mg/kg, administração oral diária, por 7 dias, provocou aumento significativo da contagem de plaquetas em camundongos (n=4/grupo)^[23], que é uma espécie de roedor, assim como os ratos wistar, preconizado nos estudos de avaliação toxicológica descritos nos guias da OECD^[24] e Anvisa^[25].

A contagem elevada de plaquetas pode ser um indicativo de resposta a dano agudo em órgãos-alvo. Como a homeostase plaquetária possui influência da trombopoietina (TPO) (um hormônio glicoproteico produzido pelo fígado e rim), no processo inicial da lesão destes órgãos pode ocorrer lise celular acompanhada de grande liberação desse hormônio no sangue e, conseqüentemente, um aumento da produção de plaquetas^[26,27], o que é corroborado pelo aumento da produção de plaquetas em pacientes com problemas renais ou hepáticos.

A trombopoietina estimula a proliferação de megacariócitos da medula óssea e liberação de plaquetas. O processo é denominado trombopoiese, onde a TPO estimula a produção de trombócitos via proliferação de megacariócitos da medula óssea e aumento da liberação de plaquetas^[28].

A contagem de hemácias, níveis de Hb e HCT foram significativamente reduzidos em camundongos tratados com 500 mg/kg de extrato da semente de *C. molle*. Isso mostra que o uso de altas doses pode ter efeito tóxico nos índices de hemácias. Os autores não propõem mecanismos detalhados para este efeito, apenas demonstram que derivados obtidos dessa planta podem exercer efeito sobre eritrócitos e aumentar a suscetibilidade à condição anêmica [23].

A administração em doses repetidas LCE por um período de 40 dias revelou, nestas condições, a não apresentação de alterações nos resultados laboratoriais. Isso pode estar associado a uma exposição baixa (de uso etnofarmacológico). Isto é, doses maiores e por tempo mais longo que o do presente estudo podem apresentar resultados diferentes.

O extrato de *Anogeissus leiocarpus*, também representante da família Combretaceae, na dose de 100 mg/kg, administrado por via oral durante 7 dias, apresentou níveis elevados de hemácias, Hb e HCT em ratos tratados em comparação aos controles [29]. O aumento da dose para 200 mg/kg sugeriu apresentar efeitos hematoprotetores ao corrigir os parâmetros alterados pela dose anterior, não expressando resultados estatisticamente diferentes em comparação com o grupo controle [29]. Nesse estudo, uma condição pró-inflamatória foi inicialmente estabelecida nos animais (colite ulcerativa induzida por ácido acético) que gera um quadro sintomático de diarreia hemorrágica. Desta forma, a ação anti-inflamatória pronunciada da maior dose pode ter contribuído para o controle dos sintomas, redução da inflação e consequentemente a correção destes parâmetros.

Os aspectos bioquímicos diante do uso de 120,6 mg/kg LCE ao longo de 40 dias foram analisados a partir das dosagens sorológicas de glicose, transaminases, proteína total, creatinina, ureia e ácido úrico (**QUADRO 3**), e não revelaram alterações em relação ao grupo controle. Estes resultados comunicam-se com a ausência de alterações no ganho de massa corpórea, alteração hipocrática ou morte durante o protocolo experimental. De forma semelhante, o extrato de folhas de *Combretum micranthum*, administrado via oral diariamente por 28 dias em ratos Wistar machos e fêmeas, em um estudo de toxicidade subcrônica, nas doses de 500 e 1000 mg/kg (n = 5/grupo/sexo) [30], também não promoveu alterações bioquímicas significativas nas dosagens das enzimas hepáticas, triglicerídeos, colesterol total, proteína total, albumina, creatinina e ureia.

O extrato aquoso das cascas de *Combretum molle*, administrado via oral, apresentou segurança diante dos parâmetros bioquímicos, hematológicos e antioxidantes em ratos Wistar, uma vez que nenhum sinal de intoxicação maior foi observado durante 6 meses de tratamento [31]. Sugerindo que o consumo prolongado desse extrato aquoso, na dose até 250 mg/kg, não interfere nos parâmetros avaliados [31]. Já a avaliação bioquímica associada ao tratamento com extrato de sementes de *Combretum molle* [23], revelou alterações nesses parâmetros compatíveis a alterações na função hepática e renal, também revelada por alterações morfoanatomicas nos órgão-alvos. Possíveis explicações para as diferenças entre os efeitos apresentados pelos dois extratos podem estar no uso de distintas partes da planta (semente e casca), bem como nas condições de obtenção dos extratos, que geram perfis fitoquímicos distintos nos metabólitos secundários constituintes.

Acerca da hepatotoxicidade de LCE, não foi observada diferença significativa entre os grupos controle e tratado. Os resultados explicitados no **QUADRO 2**, relativos ao uso etnofarmacológico de LCE indicaram que os níveis dos marcadores de ALT, AST e FA não variaram estatisticamente entre os grupos controles e tratados.

Em protocolo de avaliação pré-experimental com exposição a altas doses de paracetamol, 500 mg/kg do extrato aquoso de cascas de *Terminalia superba* (planta pertencente à mesma família da *C. Erectus* L.), via oral por 10 dias, apresentou certa capacidade de manter as taxas dos marcadores de função hepática dentro da faixa de normalidade, com a normalização dos níveis de Fosfatase Alcalina Sérica (ALP), bilirrubina total (TB), bilirrubina conjugada (CB), transaminases (AST e ALT) e proteína total (TP)^[32]. Em estudo com camundongos, 500 mg/kg do extrato de diferentes partes da *Conocarpus erectus* L., consumido pelo período de duas semanas, obteve-se resultados semelhantes em relação a indução de enzimas hepáticas, porém com o uso de CCL4 e variação dos parâmetros apenas no nível de ALT^[3]. Não foram observadas alterações significativas em relação aos níveis de gama-GT, transaminase menos específica^[3]. Os níveis de proteínas totais séricas, que são em grande maioria sintetizadas no fígado^[33], também não apresentaram alterações^[3].

Outro membro da família Combretaceae, a *Combretum glaucocarpa* Mart., apresentou resultados indicativos de possíveis interferências, diante da elevação das concentrações séricas de creatinina, ureia e dos marcadores bioquímicos hepáticos previamente citados^[34]. Estas alterações fisiológicas poderiam ser explicadas pela natureza nefrotóxica da planta que provocou degeneração tubular, levando a um quadro de insuficiência renal, aumentando os níveis de ureia e creatinina e levando os animais a óbito^[34]. Nossos resultados para exposição repetida de *Conocarpus erectus* L. apresentaram um perfil de normalidade tanto para a creatinina, quanto para a ureia, não se diferenciando dos animais controles, perfil também observado para o parâmetro de ácido úrico.

Membros da família Combretaceae, podem apresentar capacidade de promover uma redução nos índices glicêmicos, provavelmente por uma interferência fisiológica na glicemia^[35-40]. O extrato metanólico da folha (*Combretum micranthum*), ao ser utilizado por um tempo prolongado em animais diabéticos ou normoglicêmicos, reduziu significativamente a concentração sérica de glicose em jejum, efeito que não se mostrou dose-dependente^[41]. Neste caso a presença de metabólitos secundários estão associados a ações antidiabéticas. Um exemplo descrito é o ácido arjunólico (AA), uma saponina triterpenóide que foi isolada pela primeira vez de *Terminalia arjuna* (de folhas, da família Combretaceae) e, posteriormente, da *Combretum leprosum* (encontrado na região nordeste do Brasil) teve sua ação na redução da intolerância tecidual a glicose^[42].

Extratos da folha da própria *C. Erectus* L. revelaram capacidade de reduzir a glicemia em ensaios pré-clínicos em camundongos diabéticos, por sua atividade antioxidante e via mecanismos específicos, além de uma tendência anti-alfa-glicosidase^[31]. Contudo, os dados obtidos em nosso desenho experimental revelam que o LCE, na dose aplicada, não possui um potencial significativo para alterar os níveis séricos de glicose. Apesar de demonstrar uma pequena tendência de redução entre os grupos tratados e controles, não houve diferença estatística.

Diante da grande diversidade de substâncias químicas presentes na composição das plantas medicinais e do potencial de interferir em exames laboratoriais, estudos como este possibilitam observar mudanças nos parâmetros de rotina. Tais achados devem ser considerados quando há utilização da medicina tradicional. Profissionais de saúde, como analistas clínicos e médicos, devem buscar informações desta natureza para que o monitoramento destes exames na prática clínica possa ser avaliado em totalidade.

Conclusão

O decocto de *C. erectus* L., nas condições pré-clínicas utilizadas não causou alterações no perfil hematológico e bioquímico dos animais, sugerindo segurança toxicológica frente as condições experimentais e parâmetros avaliados. Apesar de não encontrada toxicidade hematológica ou bioquímica clínica significativa, é prudente o estudo de protocolos complementares, uma vez que é possível que toxicidade sobre outros sistemas possa manifestar-se com extratos obtidos com outros veículos, administrados em dose(s) ou via(s) e prazos diferentes. É importante ressaltar a relevância de estudos que possibilitem a descrição de interações em análises laboratoriais de rotina, provocadas pela utilização de plantas medicinais da medicina tradicional, visto que contribuem diretamente para maior compreensão dos resultados e monitoramento do paciente.

Fontes de Financiamento

Não houve fontes de financiamento.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

A Universidade Federal do Pará (UFPA), a FAPESPA (Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas) e ao Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas (PPGAC-ICB/UFPA).

Colaboradores

Concepção do estudo: APSP; VJM

Curadoria dos dados: LDPSM; VJM

Coleta de dados: GSS; MEMV; ING; LGSS; TISM

Análise dos dados: VJM; LDPSM

Redação do manuscrito original: GSS; MEMV; ING; LGSS; APSP; VJM

Redação da revisão e edição: APSP; LDPSM; VJM

Referências

1. Carneiro DB, Barboza MSL, Menezes MP. Plantas nativas úteis na Vila dos Pescadores da Reserva Extrativista Marinha Caeté-Taperaçu, Pará, Brasil. **Acta Bot Bras.** 2010; 24(4): 1027-1033. [<https://doi.org/10.1590/S0102-33062010000400017>].
2. Silva RS. **Extrato de *Conocarpus erectus* associado ao polissacarídeo do consórcio microbiano Bionat I: uma alternativa de uso tópico como substituto temporário de pele.** Recife. 2018. 74p. Dissertação de Mestrado. [Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia] - Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife. 2018. [<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/32755>].

3. Abdel-Hameed ESS, Bazaid SA, Sabra ANA. Protective effect of *Conocarpus erectus* extracts on CCl₄-induced chronic liver injury in mice. **Glob J Pharmacol**. 2013; 7(1): 52-60. [<https://doi.org/10.5829/idosi.gjp.2013.7.1.7188>].
4. Abdel-Hameed ES, Bazaid SA, Shohayeb MM, El-Sayed MM, El-Wakil EA. Phytochemical Studies and Evaluation of Antioxidant, Anticancer and Antimicrobial Properties of *Conocarpus erectus* L. Growing in Taif. **European J Medic Plan**. 2011; 2: 93-112. [<https://doi.org/10.9734/EJMP/2012/1040>].
5. Passos AM, Alexandre RF, Sander R, Jacques A, Carloto MS, Simões CM et al. Potenciais interferências nos resultados de exames laboratoriais causadas pelo uso de plantas medicinais por pacientes HIV positivos e/ou AIDS. **Lat Am J Pharm**. 2009; 28(1): 196-202. Disponível em: [<https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/7746>].
6. Almeida GF, Silva DC, Pedroso RS. Plantas medicinais e exames laboratoriais: interferências em resultados. **Res Soc Dev**. 2022; 11(6): e59511629419. [<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i6.29419>].
7. Affi HS, Al Marzooqi HM, Tabbaa MJ, Arran, AA. Phytochemicals of *Conocarpus* spp. as a natural and safe source of phenolic compounds and antioxidants. **Molecules**. 2021; 26(4): 1069. [<https://doi.org/10.3390/molecules26041069>].
8. da Silva JBR, Voltolini SK, Lenhardt MM, Silva BKF et al. Interações fisiológicas causadas por substâncias naturais em exames bioquímicos de perfil renal e hepático. **Braz J Develop**. 2021; 7(12): 121663-121681. [<https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-772>].
9. Dasgupta A, Bernard DW. Herbal remedies: effects on clinical laboratory tests. **Arch Pathol Lab Med**. 2006; 130(4): 521-8. [<https://doi.org/10.5858/2006-130-521-HREOCL>].
10. Wang YK, Li WQ, Xia S, Guo L, Miao Y, Zhang BK. Metabolic activation of the toxic natural products from herbal and dietary supplements leading to toxicities. **Front Pharmacol**. 2021; 12: 758468. [<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.758468>].
11. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Wang G. Metabolic activation of herbal and dietary constituents and its clinical and toxicological implications: an update. **Curr Drug Metab**. 2007; 8(6): 526-53. [<https://doi.org/10.2174/138920007781368863>].
12. Singh R, Lu R, Hu M. Flavonoids interference in common protein assays: Effect of position and degree of hydroxyl substitution. **Anal Biochem**. 2020; 597: 113644. [<https://doi.org/10.1016/j.ab.2020.113644>].
13. Meng QH, Irwin WC, Fesser J, Massey KL. Interference of ascorbic acid with chemical analytes. **Ann Clin Biochem**. 2005; 42(Pt 6): 475-7. [<https://doi.org/10.1258/000456305774538274>].
14. Coelho-Ferreira M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). **J Ethnopharmacol**. 2009; 126(1): 159-75. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.07.016>].
15. Irvin FR. (1961). Woody plants of Ghana: 506-508. Citado em Ayoub NA. A trimethoxyellagic acid glucuronide from *Conocarpus erectus* leaves: isolation, capacity. **Pharm Biol**. 2010; 48(3): 328-32. [<https://doi.org/10.3109/13880200903131567>].
16. Vieira VR. **Atividade citoprotetora e cicatrizante da espécie *Conocarpus erectus* L. em lesões gástricas induzidas em ratos Wistar adultos**. [dissertação de mestrado]. Belém: Instituto De Ciências Da Saúde. Universidade Federal do Pará, 2017. 75p. Disponível em: [<http://repositorio.ufpa.br:8080/jspui/handle/2011/14482>].
17. Freitas GC, Carregaro AB. Aplicabilidade da extrapolação alométrica em protocolos terapêuticos para animais selvagens. **Ciência Rural**. 2013; 43(2): 297-304. [<https://doi.org/10.1590/S0103-84782013000200017>].

18. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, 2011. 126 p. **Guia para a condução de estudos pré-clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos**. Brasília, Ministério da Saúde.
19. Malone MH, Robichaud RCA. **Hippocratic screen for pure or crude drug materials**. *Lloydia*. 1962; 25: 320–332.
20. Malone MH. The pharmacological evaluation of natural products--general and specific approaches to screening ethnopharmaceuticals. *J Ethnopharmacol*. 1983; 8(2): 127-47. [[https://doi.org/10.1016/0378-8741\(83\)90050-8](https://doi.org/10.1016/0378-8741(83)90050-8)].
21. Vasconcelos THCD, Modesto-Filho J, Diniz MDFFM, Santos HB, Aguiar FBD, Moreira PVL. Estudo toxicológico pré-clínico agudo com o extrato hidroalcoólico das folhas de *Cissus sicyoides* L. (Vitaceae). *Rev Bras Farmacogn*. 2007; 17(4): 583-591. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2007000400018>].
22. Neves SMP et al. **Manual de Cuidados e Procedimentos com Animais de Laboratório do Biotério de Produção e Experimentação da FCF-IQ/USP** [manual de internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2013. Disponível em: [<http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/handle/123456789/5031>].
23. Merkin A, Mesele B, Tsigie K. Effect of *Combretum molle* (Combretaceae) seed extract on hematological and biochemical parameters. *J Med Plant Res*. 2018; 12(5): 55–63. [<https://doi.org/10.5897/JMPR2017.6523>].
24. OECD. **Test N° 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals**, Section 4, OECD Publishing, Paris, 2008. [<https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>].
25. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, 2013. **Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos**. Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia – GESEF. Brasília, 31 de janeiro de 2013 – Versão 2.
26. Linthorst GE, Folman CC, van Olden RW, von dem Borne AE. Plasma thrombopoietin levels in patients with chronic renal failure. *Hematol J*. 2002; 3(1): 38-42. [<https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200153>].
27. Makar RS, Zhukov OS, Sahud MA, Kuter DJ. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am J Hematol*. 2013; 88(12): 1041-4. [<https://doi.org/10.1002/ajh.23562>].
28. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010; 363(20): 1889-99. [<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002625>].
29. Fokam Tagne MA, Noubissi PA, Gaffo EF, Fankem GO, Ngakou Mukam J, Kamgang R et al. Effects of aqueous extract of *Anogeissus leiocarpus* (DC) Guill. Et Perr. (Combretaceae) leaves on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Adv Tradit Med*. 2022; 22: 631–640. [<https://doi.org/10.1007/s13596-021-00572-9>].
30. Kpemissi M, Metowogo K, Melila M, Veerapur VP, Negru M, Taulescu M et al. Acute and subchronic oral toxicity assessments of *Combretum micranthum* (Combretaceae) in Wistar rats. *Toxicol Rep*. 2020; 7: 162-168. [<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.01.007>].
31. Miaffo D, Wansi SL, Ntchapda F, Kamanyi A. Chronic oral safety study of the aqueous extract of *Combretum molle* twigs on biochemical, haematological and antioxidant parameters of Wistar rats. *BMC Complement Med Ther*. 2020; 20(1): 106. [<https://doi.org/10.1186/s12906-020-02896-6>].
32. Bernard GN, Jean-Baptiste ONG, Léandre KK, Paul KK, Paul YA. Curative Effect of *Terminalia superba* Engl. and Diels (Combretaceae) Trunk Bark on Paracetamol-induced Hepatotoxicity in Rats. *J Pharmacol Toxicol*. 2020; 15: 36-43. [<https://doi.org/10.3923/jpt.2020.36.43>].

33. Barle H, Hammarqvist F, Westman B, Klaude M, Rooyackers O, Garlick PJ *et al*. Synthesis rates of total liver protein and albumin are both increased in patients with an acute inflammatory response. **Clin Sci**. 2006; 110(1): 93-9. [<https://doi.org/10.1042/CS20050222>].
34. Helayel MA, Ramos AT, Goloni AV, Veiga APM, Moron SE, Viana RHO *et al*. Intoxicação espontânea por *Combretum glaucocarpum* Mart. [sin.: *Thiloa glaucocarpa* (Mart.) Eichler] (Combretaceae) em bovinos. **Ciênc Anim Bras**. 2017; 18: 1-8. [<http://dx.doi.org/10.1590/1809-6891v18e-31906>].
35. Raza SA, Chaudhary AR, Mumtaz MW, Ghaffar A, Adnan A, Waheed A. Antihyperglycemic effect of *Conocarpus erectus* leaf extract in alloxan-induced diabetic mice. **Pak J Pharm Sci**. 2018 Mar; 31(Suppl.2): 637-642. PMID: 29625935. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625935/>].
36. Ramachandran S, Faisal TK, Anjumary J, Rajasekaran A, Asokkumar K, Annadurai K *et al*. Comparative evaluation of hypoglycemic and hypolipidemic activity of various extract of *Anogeissus latifolia* bark in streptozotocin-induced diabetic rats. **J Complement Integr Med**. 2017; 14(3): [<https://doi.org/10.1515/jcim-2016-0130>].
37. Ramachandran S, Rajasekaran A, Manisenthilkumar KT. Investigation of hypoglycemic, hypolipidemic and antioxidant activities of aqueous extract of *Terminalia paniculata* bark in diabetic rats. **Asian Pac J Trop Biomed**. 2012; 2(4): 262-8. [[https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60020-3](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60020-3)].
38. Mohanty IR, Borde M, Kumar C S, Maheshwari U. Dipeptidyl peptidase IV Inhibitory activity of *Terminalia arjuna* attributes to its cardioprotective effects in experimental diabetes: In silico, in vitro and in vivo analyses. **Phytomedicine**. 2019; 57: 158-165. [<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.195>].
39. Iheagwam FN, Iheagwam OT, Onuoha MK, Ogunlana OO, Chinedu SN. *Terminalia catappa* aqueous leaf extract reverses insulin resistance, improves glucose transport and activates PI3K/AKT signalling in high fat/streptozotocin-induced diabetic rats. **Sci Rep**. 2022; 12(1): 10711. [<https://doi.org/10.1038/s41598-022-15114-9>].
40. Chika A, Bello SO. Antihyperglycaemic activity of aqueous leaf extract of *Combretum micranthum* (Combretaceae) in normal and alloxan-induced diabetic rats. **J Ethnopharmacol**. 2010; 129(1): 34-7. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.02.008>].
41. Odoh UE, Osadebe PO, Osadebe O. Evaluation of antidiabetic and associated effect of methanol leaf extract of *Combretum micranthum* g. don (Combretaceae) on normoglycemic and alloxan-induced diabetic rats. **J Glob Biosci**. 2020; 9(5): 7260-7279. [www.mutagens.co.in/jgb/vol.09/05/090501.pdf].
42. Gonçalves-Neto LM, Ferreira FB, Souza L, dos Santos C, Boschero AC, Facundo VA *et al*. Disruption of glucose tolerance caused by glucocorticoid excess in rats is partially prevented, but not attenuated, by arjunolic acid. **Indian J Exp Biol**. 2014; 52(10): 972-82.

Histórico do artigo | Submissão: 24/03/2023 | Aceite: 27/02/2024 | Publicação: 14/06/2024

Como citar este artigo: Paz APS, Santos GS, Vale MEM, Galvão IN *et al*. Avaliação pré-clínica da interferência do chá de *Conocarpus erectus* L. (Combretaceae) sobre o perfil hematológico e bioquímico de rotina. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2024; 18(1): e1559. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2024.1559>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

