

Avaliação da citotoxicidade *in vitro* e genotoxicidade *ex-vivo* em compostos da *Pavonia glazioviana* Gürke (Malvaceae)

Evaluation of in vitro cytotoxicity and ex-vivo genotoxicity in compounds from Pavonia glazioviana Gürke (Malvaceae)

Aleson Pereira de Sousa^{1*}, Laísa Vilar Cordeiro², Maria de Fátima Vanderlei de Souza³, Helivaldo Diógenes da Silva Souza⁴, Rita de Cássia da Silveira e Sá⁵, Abrahão Alves Oliveira Filho⁶

¹Mestre em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal da Paraíba, PB, Doutorando em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos pela Universidade Federal da Paraíba, PB; ²Mestra em Biologia Celular e Molecular pelo Programa de Biologia Celular e Molecular da Universidade Federal da Paraíba, PB, Doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba, PB; ³Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba, PB, Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo, SP, Professora Titular da Universidade Federal da Paraíba, PB; ⁴Bacharel em Química pela Universidade Federal da Paraíba, PB, Mestre e Doutor em Química pela Universidade Federal da Paraíba, PB; ⁵Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Mestre em Morfologia pela Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Doutora e Pós-doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba, PB, Pós-doutora em Métodos Alternativos em Experimentação Animal na Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USA, Professora Titular da Universidade Federal da Paraíba, PB; ⁶Farmacêutico-Bioquímico, Mestre e Doutor em Farmacologia pelo Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba, PB, Professor da Universidade Federal de Campina Grande-PB

Resumo

Introdução: as terapias alternativas que utilizam plantas medicinais e fitoterápicos são bastante comuns no Brasil. Dentre várias espécies vegetais brasileiras utilizadas em terapias destacam-se as espécies da família Malvaceae. **Objetivos:** o presente estudo teve como objetivo avaliar a citotoxicidade *in vitro* e a genotoxicidade *ex-vivo* em compostos da *Pavonia glazioviana* Gürke espécie brasileira pertencente à família Malvaceae. **Metodologia:** métodos *in vitro* foram utilizados para verificar o potencial citotóxico por meio de ensaios hemolíticos e anti-hemolíticos e da análise genotóxica *ex-vivo*. O Extrato Etanólico Bruto (EEB) e Fração Clorofórmica (FC) foram obtidos na amostra vegetal utilizada neste estudo. **Resultados:** os produtos EEB-Pg e FC-Pg apresentaram baixo efeito citotóxico apenas nas concentrações de 50 e 100 µg / mL. As amostras expostas às concentrações de 500 e 1000 µg / mL apresentaram índice hemolítico alto a moderado com lise superior a 60%. Foi descrito efeito anti-hemolítico moderado em todas as amostras tratadas com 500 e 1000 µg / mL, com hemólise < 60%. Além disso, os compostos mostraram baixo efeito genotóxico *ex-vivo*, com um índice geral de células normais superior a 84% em todas as concentrações. **Conclusões:** os resultados sugerem um baixo perfil tóxico dos compostos obtidos da espécie *Pavonia glazioviana*, indicando limites seguros para o uso desses produtos naturais.

Palavras-chave: Fitoterápicos. Hemolítico. Anti-hemolítico. Genotóxico

Abstract

Introduction: alternative therapies using medicinal plants and herbal medicines are quite common in Brazil. Among several Brazilian plant species used in therapies, the species of the Malvaceae family stand out. **Objectives:** the present study aimed to evaluate the *in vitro* cytotoxicity and *ex-vivo* genotoxicity in compounds of the Brazilian *Pavonia glazioviana* Gürke belonging to the Malvaceae family. **Methodology:** *in vitro* methods were used to verify the cytotoxic potential through hemolytic and antihemolytic assays and the *ex-vivo* genotoxic analysis. The Crude Etanolic Extract (CEE) and Chloroformic Fraction (CF) was obtained in vegetal sample used on this study. **Results:** the CEE-Pg and CF-Pg products only showed a low cytotoxic effect at the concentrations of 50 and 100 µg/mL. The exposure to the concentrations of 500 and 1000 µg/mL showed a high to moderate hemolytic index with lysis higher than 60%. A moderate anti-hemolytic effect was described in all samples treated with 500 and 1000 µg/mL, with hemolysis <60%. In addition, the compounds showed low *ex-vivo* genotoxic effect with a general index of normal cells greater than 84% at all concentrations. **Conclusion:** the results suggest a low toxic profile of the compounds obtained from the *Pavonia glazioviana* Gürke species belonging to the Malvaceae family, indicating safe limits for the use of these natural products.

Keywords: Phytotherapy. Hemolytic. Antihemolytic. Genotoxic.

Correspondente/Corresponding: *Aleson Pereira de Sousa – End: Universidade Federal da Paraíba (UFPB) – 58051-900 João Pessoa-PB, Brasil. – Tel: (83) 9 9632 7961 – Email: aleson_155@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As terapias alternativas que utilizam plantas medicinais e fitoterápicos vêm crescendo mundialmente, pois

os tratamentos naturais possuem baixo custo e menor efeito tóxico em alguns casos, em relação às drogas convencionais disponíveis. Além disso, também possuem uma forte influência cultural. No Brasil, o uso popular de plantas medicinais é uma atividade comum, envolvendo conhecimentos herdados sobre o potencial e a especificidade das espécies de planta no combate de doenças (LUCENA; MELO-GUEDES, 2020).

Dentre várias espécies vegetais brasileiras utilizadas em terapias naturais, destacam-se, tanto do ponto de vista químico, quanto farmacológico, as espécies da família Malvaceae. Estudos fitoquímicos realizados indicaram a presença de vários compostos ativos, com destaque para os flavonoides (FERREIRA *et al.*, 2019).

O conhecimento das propriedades antioxidantes dos fenólicos trouxe um novo interesse em relação aos possíveis efeitos terapêuticos. Os flavonóides são atualmente as principais substâncias que se destacam através do seu potencial antioxidante, sendo descrita em estudos epidemiológicos a eficácia de dietas ricas nestes compostos, sendo estas associadas ao baixo risco de doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (FERREIRA *et al.*, 2015).

Dentre as espécies da família Malvaceae ressaltase *Pavonia glazioviana* Gürke, popularmente chamada de “malva-da-chapada”, com relatos de aplicação em processos infecciosos diversos (GUALBERTO, 2013; CASIMIRO-JÚNIOR *et al.*, 2013). Além disso, em estudos fitoquímicos recentes, desenvolvidos por Oliveira (2019) com a espécie *P. glazioviana*, foi realizado o isolamento de compostos ricos em flavonoides, incluindo quercetina, canferol, acacetinae, e 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi.

Dentro desse contexto, a execução de estudos sobre espécies vegetais brasileiras utilizadas como produtos potencialmente terapêuticos no tratamento de patologias diversas contribui para o enriquecimento do patrimônio genético e científico do país. Dessa forma, o presente estudo objetivou avaliar a citotoxicidade *in vitro* e genotoxicidade *ex-vivo* em compostos obtidos da *Pavonia glazioviana* Gürke-Malvaceae.

METODOLOGIA

Material vegetal

As partes aéreas (folhas) de *Pavonia glazioviana* foram coletadas em fevereiro 2015, em Jeremoabo (Bahia, Brasil – coordenadas 09°44'34.6" S e 38° 52'20.4" W). A espécie foi identificada pela Profa. Adilva de Souza Conceição da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), registrada (números de registro: 28709) e depositada no Herbário da UNEB (HUNEB, Coleção Paulo Afonso).

O material vegetal foi seco separadamente em estufa de circulação de ar a 40 °C, pulverizado e macerado com etanol 95% (5 L) por 72 horas. A solução de extrato foi evaporada utilizando-se o rotaevaporador sob pressão reduzida a 40 °C para a produção do Extrato Etanólico Bruto (EEB) Em seguida, foi realizada a separação por

cromatografia líquido-líquido, usando hexano, diclorometano (CH₂Cl₂)/clorofórmio (CHCl₃), acetato de etila e n-butanol, o que resultou nas respectivas frações, a fração clorofórmica (FC), foi escolhida para realizar os testes a FC por apresentar maior composição de flavonoides.

As amostras utilizadas no presente estudo (EEB-Pg e FC-Pg) foram cedidas pela equipe da Prof^a Maria de Fátima Vanderlei de Souza (UFPB) e os procedimentos de obtenção, determinação estrutural e análise fitoquímica foram descritos em trabalho anterior (OLIVEIRA, 2019). Esta pesquisa foi registrada no Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Genéticos e Conhecimento Tradicional Associado (SisGen – A568B8A).

Análises *in vitro*

Amostra de células da mucosa oral e hemácias de humanos

Os ensaios foram realizados de acordo com o Código de Ética da *World Medical Association* e aprovados pelo Comitê de Ética do Centro Universitário de Patos (protocolo número: 3.621.284). O número total de participantes foi correspondente n=80, sendo 40 alunos da Liga Acadêmica de Fitoterapia, Bioquímica e Microbiologia (Lafbim-UFCG) e 40 alunos dos cursos de Ciências Biológicas e Odontologia (UFCG). As amostras de sangue (A, B e O) e os esfregaços da mucosa oral foram coletados de n=78 participantes, amostragem teve 97,5% de doadores aptos, adultos jovens saudáveis, de ambos os sexos, entre 18 e 40 anos de idade que quiseram participar da pesquisa.

Atividade hemolítica

O sangue humano (tipos A, B e O) foi misturado com NaCl a 0,9% (1:30) e centrifugado a 2500 rpm por 5 min. O processo foi repetido, por duas vezes, e o sedimento da última centrifugação foi ressuspenso em NaCl a 0,9% para produção de uma suspensão de hemácias a 0,5%, livre de leucócitos e plaquetas. 2 mL de suspensões de hemácias foram tratadas com o extrato EEB-Pg e fração FC-Pg, nas concentrações de 50, 100, 500 e 1000 µg / mL. As amostras foram incubadas, por 1 h, a 22 ± 2 °C e mantidas em agitação lenta e contínua (100 rpm). Posteriormente, foram centrifugadas a 2500 rpm por 5 min. A hemólise foi quantificada por espectrofotometria no comprimento de onda de absorbância máxima (540 nm) (RANGEL *et al.*, 1997). Uma suspensão de hemácias foi usada como controle negativo (0% hemólise) e outra suspensão, com 1% de Triton X-100, foi usada como controle positivo (100% hemólise). Cada teste foi realizado em triplicata e os dados foram expressos em porcentagens que representam a média aritmética de três medidas.

Atividade anti-hemolítica

A avaliação da fragilidade osmótica das hemácias foi realizada com a suspensão de eritrócitos 0,5%. Foram

testadas as concentrações de 50, 100, 500 e 1000 µg/mL do extrato EEB-Pg e fração FC-Pg, incubadas em 2 mL da suspensão de hemácias 0,5%, por 1 h, a 22 ± 2 °C. As amostras foram centrifugadas a 2500 rpm por 5 min e o sobrenadante descartado. As hemácias foram ressuspensas em solução hipotônica de NaCl 0,24%, por uma hora, a 22±2 °C. Após este período, as amostras foram centrifugadas a 2500 rpm por 5 min e a hemólise do sobrenadante foi quantificada por espectrofotometria a 540 nm (DACIE; LEWIS, 2001). A suspensão de hemácias foi utilizada como controle negativo (0% de hemólise) e outra suspensão acrescida da solução hipotônica de NaCl 0,24% como controle positivo (100% de hemólise).

Análise ex-vivo

Efeitos genotóxicos em células da mucosa oral

As células epiteliais foram coletadas em ambos os lados da mucosa oral por meio de uma cytobrush (amostra endocervical / coletor de células), considerada o instrumento mais adequado para a obtenção de células esfoliadas dessa região (KASSIE *et al.*, 2001). As células foram mantidas em tubo com 5 mL de NaCl 0,9% (meio de preservação celular) até o preparo das lâminas. As células do controle foram divididas em dois grupos: tratadas com peróxido de hidrogênio (0,0005%) (controle positivo) e aquelas que não receberam tratamento (controle negativo).

As células foram lavadas duas vezes em solução salina, centrifugadas por 10 min a 1.500 rpm e a seguir, mantidas em 5 mL de solução salina. O sobrenadante foi removido. As amostras foram lavadas mais uma vez e expostas *ex-vivo* ao extrato EEB-Pg e fração FC-Pg, em diferentes concentrações (50, 100, 500 e 1000 µg/mL), por 30 min. Em seguida, foram centrifugadas e o sobrenadante des-

cartado. Antes do preparo dos esfregaços, as lâminas foram pré-aquecidas a 37 °C e as células, homogeneizadas em um misturador vortex. Eles foram colocados sobre as lâminas, secos à temperatura ambiente e fixados em metanol:ácido acético (3:1) por 15 min (THOMAS *et al.*, 2008). As lâminas foram mantidas em temperatura ambiente por 12 horas, após as quais foram imersas em água destilada por 1 min e coradas, em Giemsa 2%, para análise em microscopia óptica (GABRIEL *et al.*, 2006). A toxicidade celular foi avaliada pela presença de indicadores celulares como micronúcleo, binucleação, cariólise, cariorrexe e macronúcleo (CARRARD *et al.*, 2007; SPONCHIADO *et al.*, 2016). Aproximadamente 1000 células foram analisadas por lâmina.

Análise estatística

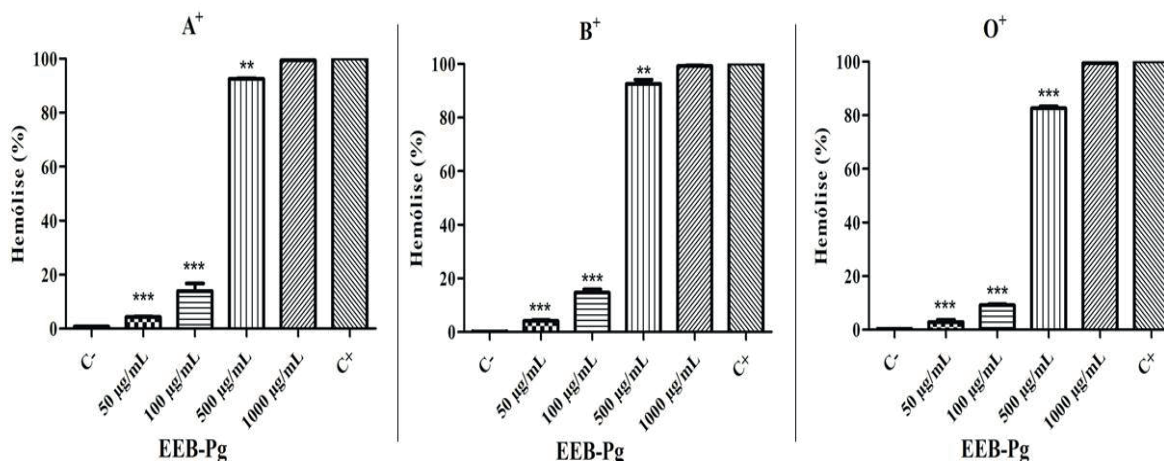
Os experimentos foram realizados em triplicata e os resultados expressos em porcentagens que representam a média aritmética de três medidas. Os dados foram analisados por meio da Análise de Variância (ANOVA) de uma via e do teste post hoc de Bonferroni. Os testes foram realizados no software GraphPadPrism (versão 6.0 para Windows, San Diego, CA-USA). As diferenças foram consideradas significativas quando $P \leq 0,05$.

RESULTADOS

O índice hemolítico apresentado pelos compostos extraídos da *P. glazioviana* evidenciou menor percentual de lise das hemácias (< 40%) nas concentrações de 50 a 100 µg/mL para o EEB-Pg e 50 a 500 µg/mL para o FC-Pg. As concentrações de 1000 µg/mL mostraram alto efeito hemolítico > 90% em EEB-Pg e FC-Pg. O índice hemolítico sofreu variação conforme o tipo sanguíneo e a composição dos extratos testados, sendo que a ordem de hemólise ocorreu no sentido B < A < O (Figura 1).

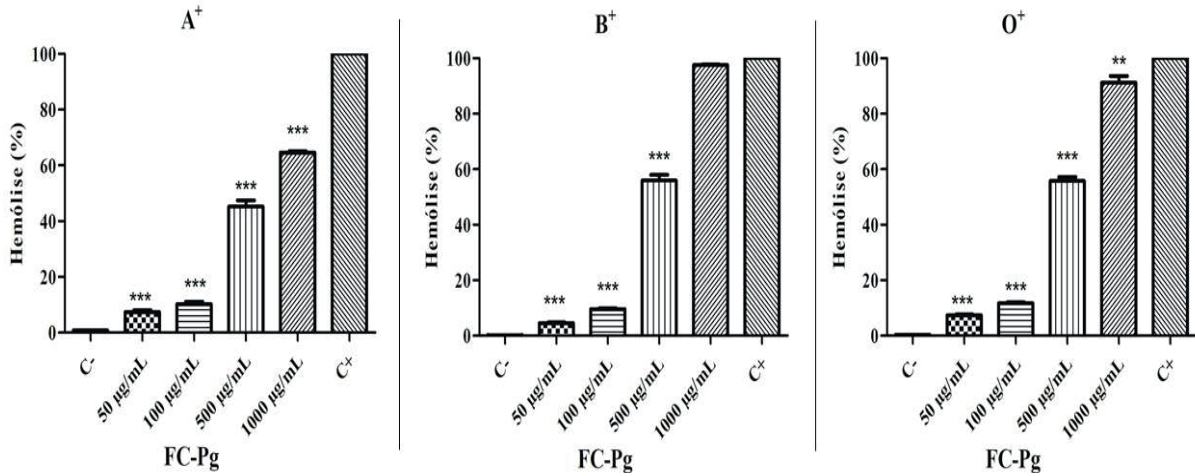
Figura 1 – Efeito citotóxico hemolítico do EEB-Pg (A) e FC-Pg (B), produtos da *P. glazioviana*, contra hemácias; (C) Controle negativo (hemácias 0,5%), (C⁺) Controle positivo (1% Triton X-100). $P < 0,05$ (*), $P < 0,01$ (**) e $P < 0,001$ (***) versus controle positivo.

A)



Fonte: autoria própria

B)



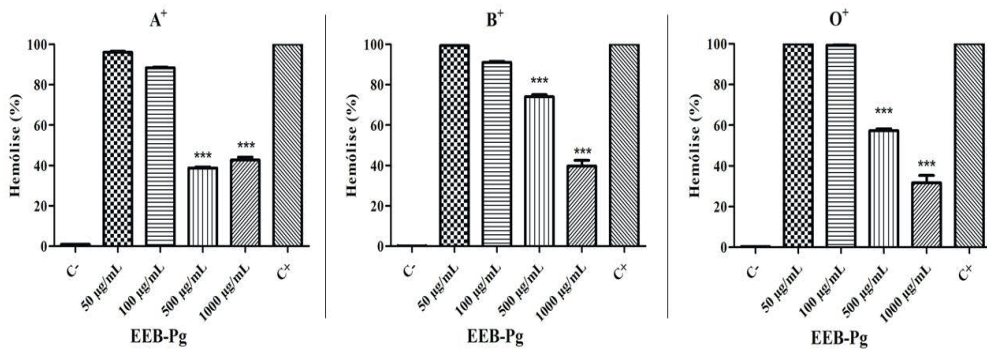
Fonte: autoria própria

Nos resultados encontrados para os extratos de *P. glazioviana*, EEB-Pg e FC-Pg foi verificada taxa de hemólise considerada baixa a moderada, nas concentrações de 500 e 1000 µg/mL. O potencial anti-hemolítico do EEB-Pg apresentou percentual de lise celular entre 23% a 74%, e a variação de hemólise entre os tipos sanguíneos seguiu

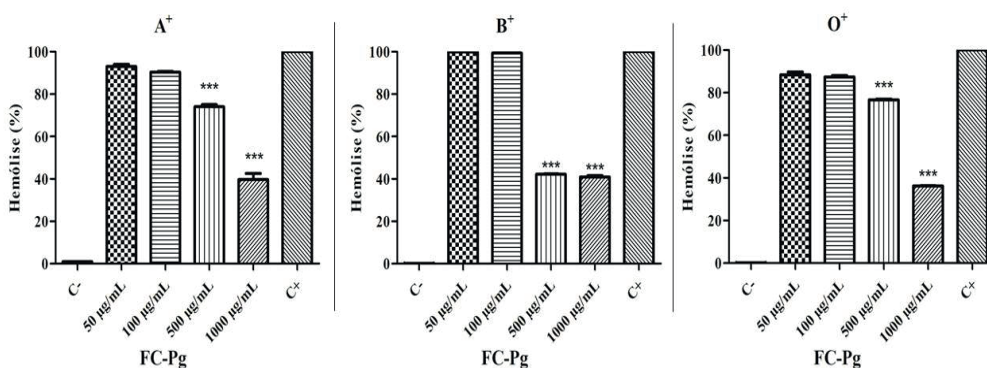
a ordem A < O < B. O FC-Pg demonstrou resultados semelhantes nas concentrações de 500 e 1000 µg/mL, com percentual de hemólise considerado baixo a moderado (36% a 76%). Houve variação de lise nos subtipos sanguíneos seguindo a ordem B < A < O (Figura 2).

Figura 2 – Efeito citotóxico anti-hemolítico do EEB-Pg (A) e FC-Pg (B), produtos da *P. glazioviana*, contra hemácias; (C) Controle negativo (hemácias 0,5%), (C⁺) Controle positivo (1% Triton X-100). P < 0,05 (*), P < 0,01 (**), e P < 0,001 (***) versus controle positivo.

A)



B)



Fonte: autoria própria

A avaliação de genotoxicidade celular determina o efeito de agentes tóxicos ao interagirem com o DNA, sua probabilidade de ocasionar danos cromossômicos, e alterações estruturais que levam à morte celular por necrose/apoptose (AL MUQARRABUN; AHMAT, 2015).

O EEB-Pg e a FC-Pg induziram poucas alterações celulares, quando comparados ao controle positivo, e apresentaram índice de células normais > 86% nas con-

centrações de 50 a 1000 µg/mL. As principais alterações apresentadas por estes grupos foram macronúcleos, cariólise e binucleação. O índice de modificação celular mais evidente foi o macronúcleo, que é compatível com a indução normal de divisão celular. Entretanto, a cariólise presente na FC-Pg é considerada um marcador genotóxico, apesar deste índice não ultrapassar controle o positivo (< 4.00%) no EEB-PG e < 3.55% na FC-Pg (Tabela 1).

Tabela 1 – Perfil genotóxico de EEB-Pg e FC-Pg

Grupos	Micronúcleo	Binucleação	Cariólise	Cariorrexe	Macronúcleo	Normal
C ⁻	2.22 ± 0.11%	1.88 ± 0.11%	0.77 ± 0.22%	0.55 ± 0.22%	0.001 ± 0.00%	94.56 ± 0.22%
C ⁺	4.00 ± 0.88%	4.33 ± 0.38%	5.44 ± 0.72%	5.11 ± 0.67%	4.55 ± 0.80%	76.56 ± 3.08%
EEB-Pg						
1000 µg/mL	1.22 ± 0.22%	2.22 ± 0.44%	4.00 ± 0.03%*	1.77 ± 0.40%	4.55 ± 0.48%*	86.22 ± 0.61%*
500 µg/mL	1.11 ± 0.11%	1.66 ± 0.19%	1.88 ± 0.22%	1.44 ± 0.40%	6.66 ± 2.00%*	87.22 ± 1.84%
100 µg/mL	1.22 ± 0.11%	2.44 ± 0.11%	1.11 ± 0.11%	1.22 ± 0.29%	2.88 ± 0.40%	91.11 ± 0.44%
50 µg/mL	2.22 ± 0.22%	2.33 ± 0.38%	1.11 ± 0.11%	1.11 ± 0.29%	4.00 ± 0.33%*	89.22 ± 0.29%
FC-Pg						
1000 µg/ML	0.44 ± 0.11%	2.22 ± 0.40%	3.55 ± 0.48%*	0.88 ± 0.40%	2.88 ± 0.40%	90.00 ± 1.54%
500 µg/mL	1.33 ± 0.19%	2.33 ± 0.57%	1.11 ± 0.22%	0.66 ± 0.19%	3.55 ± 0.29%*	91.00 ± 0.33%
100 µg/ML	0.88 ± 0.22%	1.44 ± 0.29%	2.33 ± 0.33%	1.44 ± 0.29%	4.00 ± 0.69%*	89.89 ± 1.28%
50 µg/ML	1.22 ± 0.11%	1.44 ± 0.48%	1.11 ± 0.11%	0.88 ± 0.11%	3.00 ± 0.66%*	92.33 ± 0.38%

C⁻: Controle negativo; C⁺: Controle positivo; Os valores são médias ± desvio padrão; * p < 0,05 versus controle positivo.

Fonte: autoria própria

DISCUSSÃO

As hemácias são células altamente vulneráveis a substâncias tóxicas e radicais livres. As mudanças no meio causam instabilidade e podem levar ao rompimento de membranas deste tipo celular anucleado, que também não possui organelas e mitocôndrias (AN *et al.*, 2015). As análises dos efeitos citotóxicos *in vitro* realizadas com base no potencial hemolítico e anti-hemolítico apresentam a percentagem de hemólise definida por Rangel *et al.* (1997) como toxicidade baixa (0 a 40%), moderada (40 a 80%), e alta, quando o percentual estiver acima de 80%.

Através de estudos fitoquímicos, em diferentes espécies do gênero *Pavonia*, foram isolados compostos biotativos, como alcaloides, flavonoides, saponinas, taninos e terpenoides (CHAVES, 2016). Além disso, estudos farmacológicos revelaram diversas propriedades bioativas e baixo efeito citotóxico, por exemplo: *P. distinguenda*, potencial antibacteriano e antineoplásico (MARASCIULO *et al.*, 2006); *P. varians*, tratamento de infecções do aparelho digestivo (SOUSA, 2021). Assim sendo, o baixo efeito citotóxico dos produtos EEB-Pg e FC-Pg da espécie *P. glazioviana* são semelhantes aos de outras espécies do gênero *Pavonia*, apesar de que o efeito do EEB-Pg foi limitado às concentrações de 50 e 100 µg/mL.

Segundo Oliveira (2019) a espécie *P. glazioviana* é rica em compostos flavonoides, incluindo quercetina, canferol, acetinae e 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi. Contudo, seu

o potencial terapêutico é pouco investigado, com escassez de dados na literatura sobre estudos farmacológicos e toxicológicos.

Os resultados obtidos pelo ensaio hemolítico e anti-hemolítico evidenciaram pouca diferença entre as substâncias testadas em espécies pertencentes à família Malvaceae e os tipos sanguíneos utilizados (A, B e O). Entretanto, a variação do grau de lise celular, mesmo que discreta, mostra uma tendência de melhor interação entre os extratos avaliados e a porção antigênica das hemácias. Os monossacarídeos específicos na superfície da membrana eritrocitária são: tipo A (N-acetilgalactosamina), tipo B (D-galactose), tipo AB (possui ambos os antígenos) e o sorotipo O, que não possui nenhum antígeno em sua superfície (VAN GINKEL; SEVANI, 1994).

Extratos vegetais com elevado percentual de moléculas bioativas como os flavonoides e que relatam baixo efeito citotóxico são fonte promissora para investigação de potencial terapêutico. Tendo em vista que, os flavonoides possuem uma conformação estrutural que facilita os processos de metabolização das moléculas, sequestro de radicais livres e inibição de enzimática *in vivo*, se tornam produtos para alvos terapêuticos (YE *et al.*, 2019).

As células da mucosa oral são modelos importantes para a avaliação de danos no DNA por se tratar da primeira barreira contra substâncias tóxicas e mutagênicas. A análise de genotoxicidade utilizando essas células confere muitas vantagens, a saber: alvo

primário de exposição, obtenção minimamente invasiva, monitoramento de populações expostas a agentes genotóxicos, e permite fazer associações entre o estilo de vida (HOLLANDA, 2008).

As alterações cromossômicas que relatam a presença de macronúcleos estão mais ligadas à atividade celular, na qual o processo de divisão pode ser desencadeado por algum agente, entretanto não há interação ou relação significativa com o DNA (FERNANDES *et al.*, 2013).

Por outro lado, a ocorrência de cariólise é uma alteração nuclear com toxicidade significativa. Segundo Tolbert *et al.* (1991) e Hollanda (2008) é indicativa de necrose e está relacionada com a morte celular por eventos citotóxicos, ocorrendo com frequência em processos inflamatórios.

Os produtos oriundos das espécies pertencentes à família Malvaceae como *P. glazioviana* revelaram ter baixo potencial genotóxico *ex-vivo*. As principais alterações celulares encontradas foram binucleação, macronúcleo e cariólise. Em compostos fenólicos e flavonoides isolados de extratos de *P. xanthologea*, outra espécie do gênero descrito no presente estudo, foram observadas atividades antineoplásicas (MOSTARDEIRO *et al.*, 2014) corroborando os dados encontrados neste estudo.

Além disso, estudos farmacológicos com extratos vegetais em outras espécies de *Pavonia* revelaram propriedades bioativas, como: *P. distinguenda*, potencial antibacteriano e antineoplásico em tumores de próstata (MARASCIULO *et al.*, 2006); *P. varians*, tratamento do aparelho digestivo (LEAL, 2018); e *P. odorata*, ação antioxidante (RAJALAKSHMI; VADIVEL; PUGALENTHI, 2016).

CONCLUSÃO

Os parâmetros avaliados mostram que os compostos obtidos de *P. glazioviana* apresentaram baixo potencial citotóxico e genotóxico. Os compostos EEB-Pg e FC-Pg mostraram baixo efeito citotóxico nas concentrações de 50 e 100 µg/mL, enquanto as demais concentrações (500 e 1000 µg/mL) revelaram índice hemolítico de alto a moderado, com lise celular superior a 60%. O efeito anti-hemolítico moderado foi observado em todas as amostras avaliadas nas concentrações de 500 e 1000 µg/mL, com hemólise ≤ 60%. Além disso, os compostos avaliados possuem baixo potencial genotóxico *ex-vivo*, com índice geral de células normais superior a 84%, mesmo em concentrações mais elevadas (1000 µg/mL). Dessa forma, estes compostos revelam ser promissores candidatos para futuras análises de bioatividade no desenvolvimento de novos fármacos oriundos de produtos naturais.

REFERÊNCIAS

- AL MUQARRABUN, L. M. R.; AHMAT, N. Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of family Sterculiaceae: A review. **Eur. J. Med. Chem.**, Paris, v. 92, p. 514-530, 2015.
- AN, F. *et al.* Attenuation of oxidative stress of erythrocytes by the plant-derived flavonoids vitexin and apigenin. **Pharmazie, [S.l.]**, v. 70, n. 11, p. 724-732, 2015.

- CARRAD, V. C. *et al.* Teste dos micronúcleos: um biomarcador de dano genotóxico em células descamadas da mucosa bucal. **Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 48, n. 1, p. 77-81, 2007.
- CASIMIRO-JÚNIOR, F. *et al.* Substâncias Isoladas de *Pavonia cancellata* (L.) (Malvaceae). In: REUNIÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA (SBQ), 36., 2013, Águas de Lindoia. **Anais[...]** São Paulo: SBQ, 2013.
- CHAVES, O. S. **Estudo fitoquímico e antimicrobiano de duas espécies de malvaceae: pavonia malacophylla (Link & Otto) Garcke e Sida rhombifolia L.** 2016. 204f. Tese (Programa de Pós-graduação em Produtos naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2016.
- DACIE, J. V.; LEWIS, S. M. Investigation of haemostasis. **Practical haematology. 9th edn. London: Churchill Livingstone, Harcourt Publishers Limited**, 2001. p. 444-451.
- FERNANDES, T. C. C. *et al.* Characterization, modes of action and effects of trifluralin: a review. **Herbicides-Current Research and Case Studies in Use**, 2013.
- FERREIRA, M. D. L. *et al.* Phytochemical study of *Waltheria viscosissima* and evaluation of its larvicidal activity against *Aedes aegypti*. **Rev. Bras. Farmacogn.**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 582-590, 2019.
- FERREIRA, V. B. *et al.* Total phenolic compounds and antioxidant activity of organic vegetables consumed in Brazil. **Food Nutr. Sci.**, London, v. 6, n. 09, p. 798, 2015.
- GABRIEL, H. E. *et al.* Chronic cigarette smoking is associated with diminished folate status, altered folate form distribution, and increased genetic damage in the buccal mucosa of healthy adults. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 83, p. 835-841, 2006.
- GUALBERTO, F. T. A. **Estudos bibliográfico do gênero Pavoniae fitoquímico de Pavonia malacophylla (Link & Otto) Garcke – Malvaceae.** 2013. 60f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, João Pessoa-PB, 2013.
- HOLLANDA, N. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. **Mut. Res.**, Amsterdam, v.659, n.1-2, p.93-108, 2008.
- KASSIE, F. *et al.* Khat (*Catha edulis*) consumption causes genotoxic effects in humans. **Int. J. Cancer**, New York, v. 92, p. 329-332, 2001.
- SOUSA, A. P. *et al.* *In silico, in vitro*, and *ex vivo* studies of the toxicological and pharmacological properties of the flavonoid 5,7-dihydroxy-3,8,4'-trimethoxy. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 54, 2021.
- LEAL, R. S. 2008. **Estudos etnofarmacológicos e fitoquímicos espécies medicinais cleome spinosa Jacq, Panovia varians Moric e Croton cajuçara Benth.** 2018. 192f. Tese (Programa de Pós-graduação em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal – RN, 2008.
- LUCENA, J. A. D. S.; MÉLO GUEDES, J. P. Uso de fitoterápicos na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **REBES**, Patos, v. 10, n. 1, p. 15-22, 2020.
- MARASCIULO, C. *et al.* **Análises de toxicidade aguda em camundongos e citotoxicidade frente a Artemia salina (TSA) de Pavonia distinguenda ST. Hill e Naude.** In: REUNIÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 29., 2006, Águas de Lindoia. **Anais [...]** São Paulo, 2006.
- MOSTARDEIRO, C. P. *et al.* The *Pavonia xanthogloea* (Ekman, Malvaceae): phenolic compounds quantification, anti-oxidant and cytotoxic effect on human lymphocytes cells. **Phcog mag.**, India, v. 10, supl. 3, p. S630, 2014.
- OLIVEIRA, M. da S. **Estudo fitoquímico de Pavonia glazioviana Gurke e Sida rhombifolia L. (Malvaceae), preparação de derivados de**

- criptolepinona, avaliação antimicrobiana e antioxidante dos compostos obtidos.** 2019. 201f. Tese (Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB, 2019.
20. RAJALAKSHMI, P. *et al.* Phytochemical screening and antioxidant activity of *Mahonia leschenaultii* Wall. and *Pavonia odorata* Wild leaves. **Int. J. Advanc. Res.**, [S.l.], v. 4, n. 5, p. 1751-1757, 2016.
21. RANGEL, M. *et al.* Hemolytic activity in extracts of the diatom *Nitzschia*. **Toxicol.**, Oxford, v. 35, p. 305-309, 1997.
22. SPONCHIADO, G. *et al.* Quantitative genotoxicity assays for analysis of medicinal plants: A systematic review. **J. Ethnopharmacol.**, Limerick, v. 178, p. 289-296, 2016.
23. THOMAS, P. *et al.* The buccal cytome and micronucleus frequency is substantially altered in Down's syndrome and normal ageing compared to young healthy controls. **Mut. Res.**, [S. l.], v. 638, p. 37-47, 2008.
24. TOLBERT, P. E. *et al.* Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: a field test in snuff user. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 134, p. 840-850, 1991.
25. VAN GINKEL, G.; SEVANI, A. Lipid peroxidation-induced membrane structural alterations. In: **Methods in enzymology**. Academic Press, 1994. p. 273-288.
26. YE, Q. *et al.* Reversal of multidrug resistance in cancer by multi-functional flavonoids. **Front. Oncol.**, Lausanne, v. 9, p. 487, 2019.

Submetido em: 24/12/2021

Aceito em: 31/03/2022