



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

LARISSA VITÓRIA GOMES DINIZ

**ESTUDO DO POTENCIAL RADIOMITIGADOR DO EXTRATO
DE *GINKGO BILOBA***

Recife
2025

LARISSA VITÓRIA GOMES DINIZ

**ESTUDO DO POTENCIAL RADIOMITIGADOR DO
EXTRATO DE *GINKGO BILOBA***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Fabiana Farias de Lima
Guimarães

Coorientador: Júlio César Gomes da Silva

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Diniz, Larissa Vitória Gomes.

Estudo do potencial radiomitigador do extrato de Ginkgo biloba / Larissa
Vitória Gomes Diniz. - Recife, 2025.

72 : il., tab.

Orientador(a): Fabiana Farias de Lima Guimarães

Coorientador(a): Júlio César Gomes da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências, anexos.

1. Dosimetria biológica. 2. Radiação ionizante. 3. Radioproteção. 4.
Citogenética. I. Guimarães, Fabiana Farias de Lima . (Orientação). II. Silva,
Júlio César Gomes da . (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)


LARISSA VITÓRIA GOMES DINIZ

ESTUDO DO POTENCIAL RADIOMITIGADOR DO EXTRATO DE *GINKGO BILOBA*


Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 13/08/2025


BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **FABIANA FARIAS DE LIMA GUIMARAES**
Data: 21/10/2025 15:55:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Orientadora: Dra Fabiana Farias de Lima Guimarães
CRCN-NE/Departamento de Dosimetria Biológica

Documento assinado digitalmente
 **JULIO CESAR GOMES DA SILVA**
Data: 21/10/2025 06:49:24-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Coorientador: Me. Júlio César Gomes da Silva

Documento assinado digitalmente
 **SUELEN CRISTINA DE LIMA**
Data: 21/10/2025 09:43:16-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra Suelen Cristina de Lima
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Documento assinado digitalmente
 **ANA MARIA MENDONCA DE ALBUQUERQUE MEL**
Data: 21/10/2025 14:18:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Dedico este trabalho à minha família,
com profunda gratidão por fazerem do
meu sonho um sonho coletivo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Dra Fabiana Farias de Lima Guimarães e Msc Júlio César Gomes da Silva, minha mais profunda gratidão. Obrigada por acreditarem no meu potencial, por me abrirem as portas da ciência e me guiarem com paciência, compreensão e sensibilidade.

Fabi, obrigada pelo incentivo, e por estar presente em cada etapa dessa jornada, seu olhar atento, seu cuidado com cada detalhe e sua firmeza doce foram minha inspiração constante. Júlio, sou grata por cada ensinamento compartilhado com tanta paciência, suporte e didática impecável, que tanto contribuíram para o meu crescimento científico.

Ao Laboratório de Dosimetria Biológica (LDB), minha eterna gratidão. Mais do que um espaço de pesquisa, o LDB foi uma verdadeira família que encontrei e construí ao longo desses anos. Agradeço de coração a Caio Ferreira, Caio Victor, Laís Melo, Gael Freires, Raquel Oliveira, Fernanda Celina, Amanda França, Evelin Mirelle, Ronald Mendes, Eduarda Santos, Carolina Pessoa, Juliana Kawabata, Anderson Basilio, Adrieli Dias, Janylle Barros, Laura Oliveira, Mariana Esposito e Suy Hwang. Obrigada pela convivência cheia de aprendizados, pelas trocas e pela parceria diária. Sei que cresci imensamente com tudo que aprendi com vocês, e levarei comigo não só o conhecimento técnico, mas também a certeza de que ninguém faz ciência sozinho, e um ambiente leve e acolhedor sempre tornará o processo científico mais humano, produtivo e transformador.

Agradeço ao CRCN-NE pela infraestrutura para a realização desta pesquisa e pela oportunidade de atuar neste espaço tão relevante para a ciência, bem como ao CNPq pelo financiamento que tornou possível o desenvolvimento deste projeto.

À minha família, meu alicerce mais firme. Agradeço, em especial, aos meus pais, Leonice Gomes da Silva Diniz e Josimar Ferreira Diniz, por nunca medirem esforços para garantir minha educação, por tantas vezes colocaram seus próprios sonhos em segundo plano para que eu pudesse seguir os meus, e por me ensinarem, com o exemplo, o valor da perseverança. Às minhas irmãs, Letícia Laís Gomes Diniz e Lílian Jamily Gomes Diniz, por serem fonte de amor, doçura e

inspiração ao longo de toda uma vida.

Estendo esse agradecimento a toda a minha família, em especial aos meus avós Bernadete Maria, José Diniz, Josefa Gomes e José Alves que sempre me cercaram de cuidado e amor incondicional.

Agradeço também a todas as tias, tios, primos e primas, que, de diferentes formas, me apoiaram, torceram por mim e fizeram parte da construção dessa conquista. Ser a primeira pessoa da família a conquistar uma graduação é um privilégio que recebo com muita gratidão, sabendo que essa vitória é resultado de muitos sonhos silenciosos e esforços invisíveis de todas as gerações que me antecederam, e representa não só uma conquista pessoal, mas o esforço coletivo de uma família que, apesar das dificuldades, nunca deixou de acreditar no valor da educação.

Às minhas amigas e aliadas Martha Letícia Cordeiro da Silva, Maria Alice de Souza e Silva e Maria Eduarda Beltrão da Silva, com quem tive a alegria de iniciar e concluir esta graduação, deixo meu agradecimento emocionado. Nossa amizade foi um porto seguro em meio ao caos, uma força que me sustentou nos dias mais difíceis e uma alegria que tornou o percurso mais leve. Muito do que conquistei só foi possível porque tive vocês ao meu lado, dividindo os fardos, celebrando as vitórias e me lembrando todos os dias do quanto é importante resistir, juntas.

Aos meus amigos de longa data, Isteffany, Adriel e Vitor, obrigada pela amizade duradoura, cada gesto de apoio e doação fez toda a diferença. Agradeço a todos os amigos que, de diferentes formas, tornaram essa jornada mais leve.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Barão de Lucena, onde realizei meu estágio, agradeço pela oportunidade de crescimento profissional, pelos ensinamentos e orientações de profissionais tão incríveis, que impactaram significativamente minha formação.

A todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho, meu muito obrigado!

“We are halfway there, livin’ on a prayer”

Bon Jovi

DINIZ, Larissa Vitória Gomes. **Estudo do potencial radiomitigador do extrato de *Ginkgo biloba***. 2025. 72. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

A radiação ionizante possui ampla aplicação nas áreas médica, industrial e energética, sendo utilizada em procedimentos como radioterapia, esterilização e produção de energia nuclear. No entanto, ao interagir com a matéria biológica, essa radiação transfere energia às moléculas celulares, levando à formação de espécies reativas de oxigênio, que provocam estresse oxidativo, danos às membranas, proteínas e quebras na molécula de DNA, podendo resultar em mutações, instabilidade genômica ou morte celular. A busca por radiomitigadores eficazes e de baixa toxicidade tem levado ao estudo de compostos naturais, como a *Ginkgo biloba*, conhecida por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiapoptóticas. Diante disso, este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito radiomitigador do extrato de *Ginkgo biloba* em linfócitos humanos irradiados *in vitro* com radiação gama. Foram coletadas amostras de sangue periférico de um voluntário saudável, que foram divididas em grupos: controle negativo, controle do extrato (0,025 e 0,05 µg/mL), irradiados sem tratamento (2 Gy e 4 Gy) e irradiados tratados com o extrato nas mesmas concentrações. Após a irradiação em fonte de ^{60}Co , as amostras foram incubadas por 2 horas e cultivadas com fitohemaglutinina, com adição de citocalasina B, para bloqueio da citocinese, permitindo a análise de micronúcleos (MN) em células binucleadas. Foram analisadas 3000 células por grupo, e os dados foram submetidos ao teste U de Papworth, ANOVA e teste de Tukey ($p < 0,05$). Observou-se aumento dose-dependente da frequência de MN nos grupos irradiados: 0,192 (2 Gy) e 0,619 (4 Gy). Os grupos tratados com o extrato apresentaram redução significativa da frequência de MN: 23,96% e 21,88% para 2 Gy; 35,86% e 27,29% para 4 Gy, nas concentrações de 0,025 e 0,05 µg/mL, respectivamente. As doses estimadas e os percentuais de dano também foram reduzidos, com destaque para o grupo 4 Gy + 0,025 µg/mL, cuja dose estimada caiu de 4,717 Gy para 3,481 Gy e o percentual de dano de 42,80% para 29,13%. O extrato não apresentou citotoxicidade isolada, nem induziu danos genéticos em culturas não irradiadas. A análise estatística revelou diferenças significativas entre os grupos irradiados tratados e não tratados, confirmando efeito significativo na mitigação dos danos cromossômicos induzidos pela radiação. Tal efeito é atribuído à ação antioxidante e anti-inflamatória de seus componentes bioativos, que neutralizam radicais livres, reduzem a inflamação e inibem vias apoptóticas. Conclui-se que o extrato de *Ginkgo biloba* demonstrou potencial radiomitigador *in vitro*, sugerindo sua aplicabilidade em contextos de exposição à radiação ionizante.

Palavras-chave: Radiomitigador. *Ginkgo biloba*. Radiação ionizante. Dosimetria biológica. Citogenética.

DINIZ, Larissa Vitória Gomes. **Estudo do potencial radiomitigador do extrato de *Ginkgo biloba***. 2025. 72. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Ionizing radiation has wide applications in the medical, industrial, and energy fields, being used in procedures such as radiotherapy, sterilization, and nuclear energy production. However, when interacting with biological matter, this radiation transfers energy to cellular molecules, leading to the formation of reactive oxygen species that cause oxidative stress, damage to membranes and proteins, and DNA strand breaks, which may result in mutations, genomic instability, or cell death. The search for effective radiomitigators with low toxicity has led to the study of natural compounds, such as *Ginkgo biloba*, known for its antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic properties. In this context, this study aimed to evaluate the radiomitigating effect of *Ginkgo biloba* extract on human lymphocytes irradiated in vitro with gamma radiation. Then, Peripheral blood samples were collected from a healthy volunteer and divided into groups: negative control, extract control (0.025 and 0.05 µg/mL), irradiated without treatment (2 Gy and 4 Gy), and irradiated treated with the extract at the same concentrations. After irradiation using a ^{60}Co source, the samples were incubated for 2 hours and cultured with phytohemagglutinin, with the addition of cytochalasin B to block cytokinesis, allowing for the analysis of micronuclei (MN) in binucleated cells. A total of 3000 cells per group were analyzed, and data were subjected to the Papworth U test, ANOVA, and Tukey's test ($p < 0.05$). A dose-dependent increase in MN frequency was observed in the irradiated groups: 0.192 (2 Gy) and 0.619 (4 Gy). The groups treated with the extract showed a significant reduction in MN frequency: 23.96% and 21.88% for 2 Gy; 35.86% and 27.29% for 4 Gy, at concentrations of 0.025 and 0.05 µg/mL, respectively. Estimated doses and damage percentages were also reduced, especially in the 4 Gy + 0.025 µg/mL group, whose estimated dose dropped from 4.717 Gy to 3.481 Gy, and the damage percentage from 42.80% to 29.13%. The extract did not show isolated cytotoxicity nor induced genetic damage in non-irradiated cultures. Statistical analysis revealed significant differences between treated and untreated irradiated groups, confirming a significant effect in mitigating radiation-induced chromosomal damage. This effect is attributed to the antioxidant and anti-inflammatory action of its bioactive components, which neutralize free radicals, reduce inflammation, and inhibit apoptotic pathways. It is concluded that *Ginkgo biloba* extract demonstrated effective in vitro radiomitigating potential, suggesting its applicability in contexts of ionizing radiation exposure.

Key words: Radiomitigator. *Ginkgo biloba*. Ionizing radiation. Biological dosimetry. Cytogenetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Comparação da capacidade de penetração entre radiações ionizantes	17
Figura 2 – Relação entre LET e RBE	20
Figura 3 – Radiólise da água pelos efeitos indiretos da radiação ionizante	21
Figura 4 – Interação das ROS com componentes celulares	22
Figura 5 – Principais efeitos celulares causados por dano indireto	23
Figura 6 – Efeitos das ROS sobre proteínas, lipídios e DNA	24
Figura 7 – Mecanismos de ação dos Radiomitigadores	28
Figura 8 – Folhas de <i>Ginkgo biloba</i>	30
Figura 9 – Vias de proteção antioxidante e anti-inflamatória	33
Figura 10 – Mecanismo de proteção antiapoptótico	34
Figura 11 – Formação de micronúcleos	37
Figura 12 – Exemplos de células binucleadas com um e dois micronúcleos	38
Figura 13 – Irradiador Gammacell 220 e anteparo de polietileno de 4 mm	41
Figura 14 – Comparação das frequências de micronúcleos (Y) nos grupos experimentais.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Compostos identificados no extrato de <i>Ginkgo biloba</i>	42
Tabela 2 – Frequência e distribuição de micronúcleos por grupo experimental.	46
Tabela 3 – Dose absorvida estimada e percentual de dano calculado para amostras tratadas com diferentes concentrações do extrato de <i>Ginkgo biloba</i> .	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4HNE	4-hidroxinonenal
ANOVA	Análise de Variância
CBMN	Ensaio de Micronúcleos com Bloqueio da Citocinese
CO ₂	Dióxido de Carbono
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EGb 761	Extrato padronizado de <i>Ginkgo biloba</i>
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization (Hibridização Fluorescente In Situ)
FDA	Food and Drug Administration
Gy	Gray
HO-1	Heme Oxigenase-1
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
HPTLC	Cromatografia em Camada Fina de Alta Performance
IAEA	Agência Internacional de Energia Atômica
ICRP	Comissão Internacional de Proteção Radiológica
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
LET	Transferência Linear de Energia
LOX-1	Receptor tipo lectina para LDL oxidada
MDA	Malondialdeído
MN	Micronúcleo(s)
MTT	Ensaio de tetrazólio (ensaio de viabilidade celular)
NF- κ B	Fator nuclear kappa Beta
PAF	Fator ativador de plaquetas
PKC- α	Proteína quinase C alfa
RBE	Eficácia Biológica Relativa
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SOD	Superóxido Dismutase
Sv	Sievert
TLR2	Toll-like Receptor 2
TLR4	Toll-like Receptor 4

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	RADIAÇÃO IONIZANTE	16
2.1.1	Classificação da Radiação Ionizante	17
2.1.2	Detecção e Medição	18
2.2	INTERAÇÃO COM A MATÉRIA BIOLÓGICA	19
2.3	EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO IONIZANTE	22
2.3.1	Efeitos Determinísticos	25
2.3.2	Efeitos Estocásticos	26
2.4	RADIOMITIGADORES	27
2.5	<i>GINKGO BILOBA</i>	30
2.5.1	Aspecto Evolutivo e Histórico de Aplicações	30
2.5.2	Composição Fitoquímica	31
2.5.3	Mecanismos de Proteção Celular	32
2.6	DOSIMETRIA BIOLÓGICA	35
2.6.1	Linfócitos	35
2.6.2	Biomarcadores	36
2.6.3	Ensaio de Micronúcleos	36
3	OBJETIVOS	39
3.1	OBJETIVO GERAL	39
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4	METODOLOGIA	40
4.1	COMITÊ/COMISSÃO DE ÉTICA	40
4.2	SELEÇÃO DE DOADOR E COLETA DE AMOSTRAS	40
4.3	GRUPOS DE AMOSTRAS	40
4.4	IRRADIAÇÃO DAS AMOSTRAS	41
4.5	EXTRATO DE <i>GINKGO BILOBA</i>	42
4.6	CULTIVO CELULAR	43
4.7	PREPARAÇÃO DAS LÂMINAS	43
4.8	ANÁLISE MICROSCÓPICA	43
4.9	ESTIMATIVA DE DOSE	44
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52
	ANEXOS	52
	ANEXO A – Cópia do parecer do Comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da UFPE	63
	ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido	67
	ANEXO C – Modelo do questionário para seleção de doadores	69

1 INTRODUÇÃO

A radiação é definida como uma forma de energia que se propaga através do espaço ou de um meio material, podendo ocorrer na forma de ondas eletromagnéticas ou partículas. Essa energia é classificada como radiação ionizante (RI) quando possui capacidade para ionizar átomos e moléculas, o que a torna biologicamente relevante e potencialmente danosa (Kudriashov, 2008; Christensen *et al.*, 2014a).

A radiação ionizante passou a ser amplamente utilizada em práticas médicas, como no radiodiagnóstico por imagem, medicina nuclear e radioterapia (Byun; Jo; Lee, 2006), além de desempenhar um papel significativo em setores como a indústria, a agricultura e geração de energia (Tauhata *et al.*, 2014). No entanto, a exposição inadequada ou acidental a essa forma de radiação pode resultar em graves danos celulares (Williams, 2008; Okuno, 2013).

Ao interagir com a matéria biológica, a radiação ionizante provoca a ionização de átomos e moléculas, tendo como um dos principais alvos celulares o DNA. A interação direta da RI com a molécula de DNA pode resultar em quebras de fita simples e dupla. Já indiretamente, a radiação promove a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), que geram estresse oxidativo e alterações cromossômicas (Nunes *et al.*, 2022). A célula possui mecanismos de reparo para corrigir esses danos, no entanto, falhas nesses sistemas podem resultar em mutações, instabilidade genômica ou morte celular (Hall; Giaccia, 2012). Assim, o acúmulo de danos ao DNA, sobretudo os que afetam a integridade cromossômica, está associado a efeitos agudos e crônicos da radiação, incluindo doenças degenerativas, infertilidade e câncer (International Agency for Research On Cancer, 2012).

Diante dos riscos associados à exposição à RI, cresce o interesse por agentes radioprotetores e radiomitigadores, definidos como compostos capazes de reduzir ou prevenir os efeitos deletérios da radiação ionizante nos tecidos biológicos (Mickley, 2003). Radiomitigadores sintéticos são conhecidos pela sua eficácia, porém, apresentam limitações clínicas devido à sua toxicidade e efeitos colaterais (Shukla *et al.*, 2016). Nesse contexto, surgem os compostos naturais que oferecem ação antioxidante com menor toxicidade, como o extrato derivado das folhas de *Ginkgo biloba*, uma das plantas mais antigas do planeta, que é amplamente estudado por sua composição rica em flavonoides e terpenoides, que conferem à

planta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, podendo atenuar os efeitos induzidos pela radiação (Silva, 2023; Mahadevan; Park, 2008; Singh *et al.*, 2020). Essas propriedades sugerem que a presença desses bioativos também podem conferir ação radioprotetora, especialmente por meio da neutralização de radicais livres e redução do estresse oxidativo induzido pela radiação (Defeudis, 2003).

Para avaliar os danos induzidos pela radiação e a eficácia de potenciais radiomitigadores, utiliza-se a dosimetria biológica, que consiste na identificação e quantificação de alterações estruturais nos cromossomos para estimar a dose absorvida. Entre as principais técnicas utilizadas na dosimetria, o ensaio de micronúcleo com bloqueio da citocinese (CBMN) destaca-se devido sua sensibilidade, rapidez e praticidade na detecção de danos citogenéticos causados por agentes genotóxicos, como a radiação ionizante (Fenech, 2000; IAEA, 2011).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 RADIAÇÃO IONIZANTE

A radiação ionizante é definida como a forma de radiação com energia suficiente para remover elétrons de átomos ou moléculas, gerando íons. Essa capacidade decorre de sua alta energia por fóton ou partícula que permite romper ligações químicas e danificar estruturas moleculares essenciais nos sistemas biológicos. Historicamente, a radiação ionizante tem sido objeto de estudo desde o final do século XIX, com a descoberta dos raios X e radioatividade natural (Hall; Giaccia, 2012).

Seu uso amplia-se para diversas áreas, incluindo a medicina para diagnóstico por imagem (radiografia, tomografia computadorizada) e tratamento de câncer (radioterapia). Na indústria, é usada para esterilização de instrumentos e produtos alimentícios. Pesquisas científicas também utilizam essa radiação para estudos em física, biologia e arqueologia, por meio da datação radiométrica (Guidetti *et al.*, 2016; Puerta-Ortiz *et al.*, 2020).

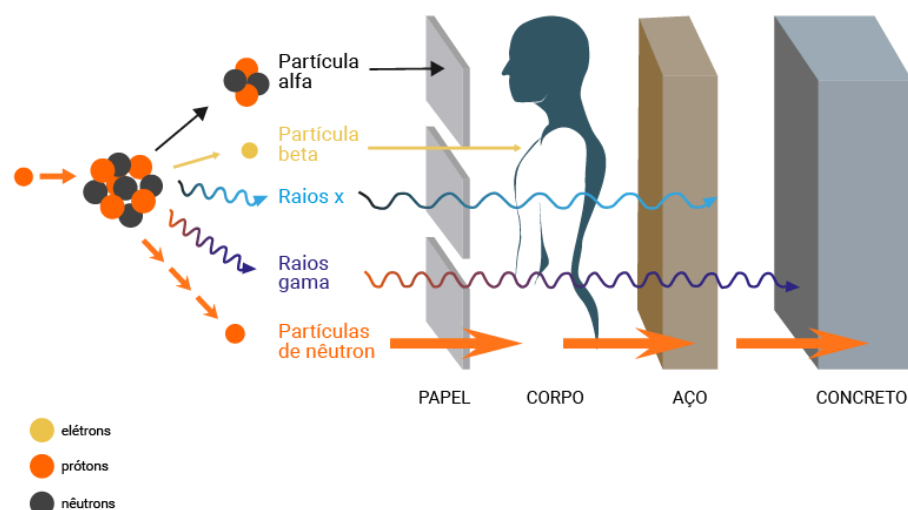
No entanto, a manipulação inadequada e acidentes envolvendo radiação ionizante podem ter consequências graves. Exemplos históricos notórios incluem o acidente de Chernobyl em 1986, o incidente radiológico de Goiânia em 1987 e o

desastre nuclear de Fukushima em 2011. Essas tragédias evidenciam a necessidade de rigorosas medidas de proteção radiológica e monitoramento constante da exposição humana (Souza *et al.*, 2020).

2.1.1 Classificação da Radiação Ionizante

Com base em sua natureza física, a radiação ionizante pode ser classificada em dois grandes grupos: eletromagnética e corpuscular. A radiação eletromagnética é composta por fótons que não possuem massa nem carga elétrica, como os raios X e os raios gama, caracterizados pela alta capacidade de penetração em materiais, o que permite que atravessem tecidos biológicos, sendo amplamente utilizados em diagnósticos e tratamentos médicos (Figura 1). Já a radiação corpuscular é formada por partículas com massa e, geralmente, carga elétrica, como partículas alfa, beta, prótons, nêutrons e íons pesados. As partículas alfa apresentam baixa penetração devido à sua grande massa e carga positiva, enquanto partículas beta, com massa menor, penetram moderadamente (Katz, 1986).

Figura 1 – Comparação da capacidade de penetração entre radiações ionizantes.



Fonte: UFRGS, 2025.

Prótons e íons pesados são empregados em radioterapia por sua precisão na deposição de energia, e nêutrons, por não possuírem carga elétrica, apresentam elevada capacidade de penetração em materiais (Watt *et al.* 1990).

2.1.2 Detecção e Medição

Os detectores físicos da radiação ionizante incluem as câmaras de ionização, que detectam diretamente a ionização de um volume de gás, sendo particularmente precisas para avaliar taxas de dose em equipamentos de diagnóstico e radioterapia; os dosímetros termoluminescentes, que acumulam energia em cristais durante a exposição e medem a luz emitida pela liberação de elétrons de forma proporcional à dose, método amplamente aplicado na dosimetria pessoal e ambiental; e os cintiladores, que emitem flashes de luz imediatamente após a interação com radiação ionizante, sendo empregados em detectores clínicos e ambientais, inclusive em fibras ópticas para dosimetria em tempo real (Jansen *et al.*, 2005; Mettler *et al.*, 2012).

A energia da radiação ionizante é detectada e expressa em unidades como elétron-volt (eV), keV (quilo-elétron-volt) e MeV (mega-elétron-volt), representando a energia transportada por cada fóton ou partícula (Katz, 1986).

A partir da detecção dessa energia, diferentes grandezas dosimétricas são empregadas não apenas para expressar a exposição à radiação, mas também para estimar seus efeitos físicos e biológicos nos tecidos irradiados. Essas medidas são fundamentais para avaliar os riscos associados, estabelecer limites seguros de exposição, planejar procedimentos médicos que envolvem radiação e adotar estratégias de proteção radiológica adequadas.

A dose absorvida é calculada pela dosimetria radiológica e representa a quantidade de energia depositada pela radiação ionizante por unidade de massa de tecido ou material, sendo expressa em Gray (Gy). Esse conceito descreve o efeito físico inicial da radiação sobre a matéria, ou seja, o quanto de energia foi transferida independentemente do tipo de radiação ou da sensibilidade biológica do tecido irradiado (ICRP, 2007).

Para uma estimativa mais realista dos possíveis efeitos biológicos, utiliza-se a dose equivalente, expressa em Sievert (Sv), que leva em consideração o tipo de radiação envolvida na exposição, já que diferentes radiações apresentam diferentes potenciais para causar dano biológico. Para isso, aplica-se um fator de ponderação à dose absorvida, resultando em uma medida ajustada do risco biológico específico da radiação incidente (ICRP, 2007).

Por fim, a dose efetiva, também expressa em Sievert (Sv), considera não apenas o tipo de radiação, mas também a sensibilidade de cada tecido ou órgão irradiado. Dessa forma, fornece uma estimativa global do risco biológico total para o corpo humano, integrando os efeitos combinados da exposição em diferentes regiões anatômicas (ICRP, 2007; ICRP, 2021).

2.2 INTERAÇÃO COM A MATÉRIA BIOLÓGICA

A radiação ionizante interage com a matéria biológica principalmente por meio da transferência de energia às moléculas presentes nos tecidos, resultando em processos de ionização, quando elétrons são removidos dos átomos, e de excitação, quando esses elétrons são apenas elevados a níveis de energia superiores sem serem ejetados, gerando instabilidades que podem comprometer a integridade celular. Esses eventos iniciam-se quando partículas ou fótons atravessam o meio biológico, colidindo com átomos e moléculas e removendo elétrons de suas órbitas, gerando íons e radicais livres (Katz, 1986; Watt *et al.*, 1990).

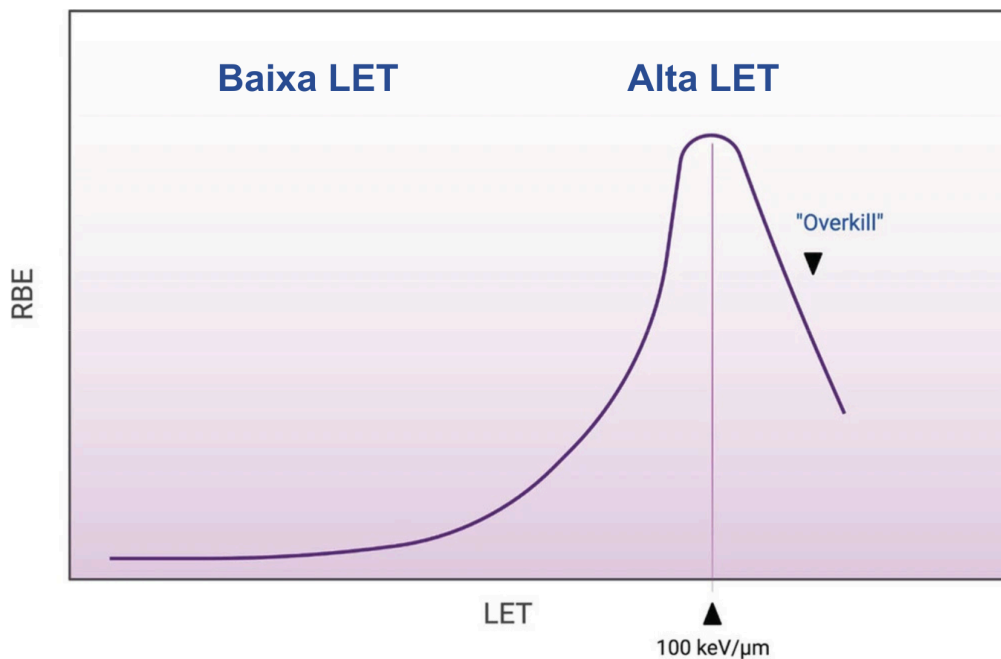
A forma como diferentes tipos de radiação interagem com os tecidos biológicos varia significativamente, influenciada pela quantidade de energia que depositam ao longo do trajeto e pelo grau de dano que podem provocar.

A transferência linear de energia (LET) expressa a quantidade de energia depositada pela radiação por unidade de comprimento ao longo do trajeto no tecido, sendo normalmente medido em keV/ μ m. Radiações com LET alta, como partículas alfa e íons pesados, depositam grandes quantidades de energia em pequenos volumes, resultando em danos mais localizados e difíceis de reparar, como quebras duplas de DNA. Já radiações com LET baixa, como fótons e partículas beta, dispersam a energia de forma mais difusa, em volumes maiores, provocando lesões mais espaçadas e frequentemente reparáveis (IAEA, 2011).

A eficácia biológica relativa (RBE), por sua vez, é uma medida relativa que compara o efeito biológico de uma determinada radiação com o efeito produzido por uma radiação de referência, geralmente raios X ou gama, para uma mesma dose absorvida. Em geral, radiações com alta LET apresentam maior RBE, indicando maior potencial para induzir danos biológicos. Isso ocorre até um pico máximo, em torno de 100 keV/ μ m (Figura 2), quando a concentração de ionizações ao longo da trajetória da radiação é suficiente para provocar lesões simultâneas nas duas fitas

do DNA, aumentando a probabilidade de indução de alterações cromossômicas, sem haver excesso de energia que seja desperdiçada ou que não contribua de forma significativa para o dano biológico. Acima desse valor, ocorre o fenômeno conhecido como *overkill*, no qual a energia depositada excede a necessária para produzir novas lesões, o que leva à redução da RBE. Nesse fenômeno, o excesso de energia deixa de potencializar o dano biológico, superando a capacidade de resposta do tecido, sem aumento proporcional na letalidade. Por isso, a RBE é um parâmetro essencial em áreas como radioterapia e radioproteção, pois permite uma estimativa mais precisa dos efeitos esperados sobre os tecidos expostos (IAEA, 2011).

Figura 2 – Relação entre LET e RBE.

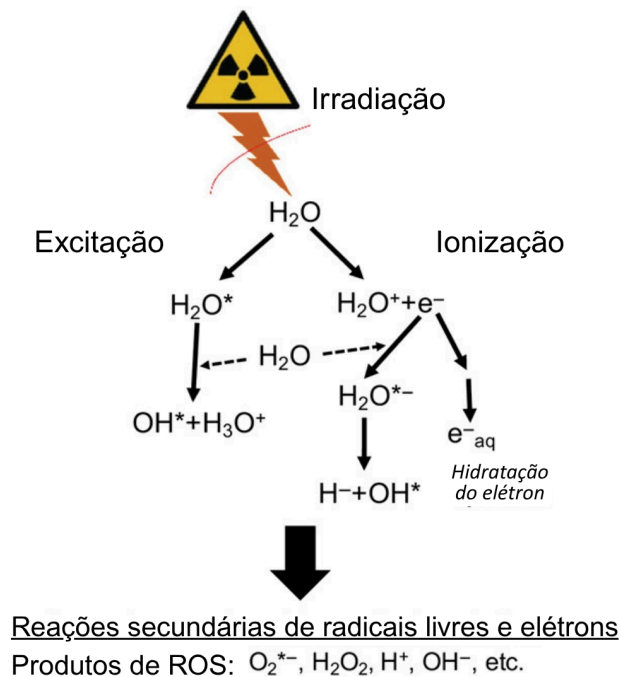


Fonte: Baeyens *et al.*, 2023.

A interação da radiação com a matéria biológica pode ocorrer por mecanismos diretos ou indiretos. No dano direto, partículas de transmissão colidem com os átomos das estruturas celulares e removem elétrons, provocando ionizações que afetam diretamente alvos críticos da célula, como o DNA. Esse processo pode causar quebras nas fitas da molécula e alterações em suas bases nitrogenadas, comprometendo a estabilidade genômica. O dano direto ocorre com maior frequência em exposições a radiações de alta LET (Reindl *et al.*, 2023).

Os danos indiretos ocorrem principalmente por meio do processo de radiólise da água (Figura 3), molécula que representa a maior parte do volume celular. A absorção de fótons de alta energia induz excitação e ionização das moléculas de água, levando à formação de espécies reativas, como o radical hidroxila (OH^\cdot), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o ânion superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) (Jay-Gerin, 2025).

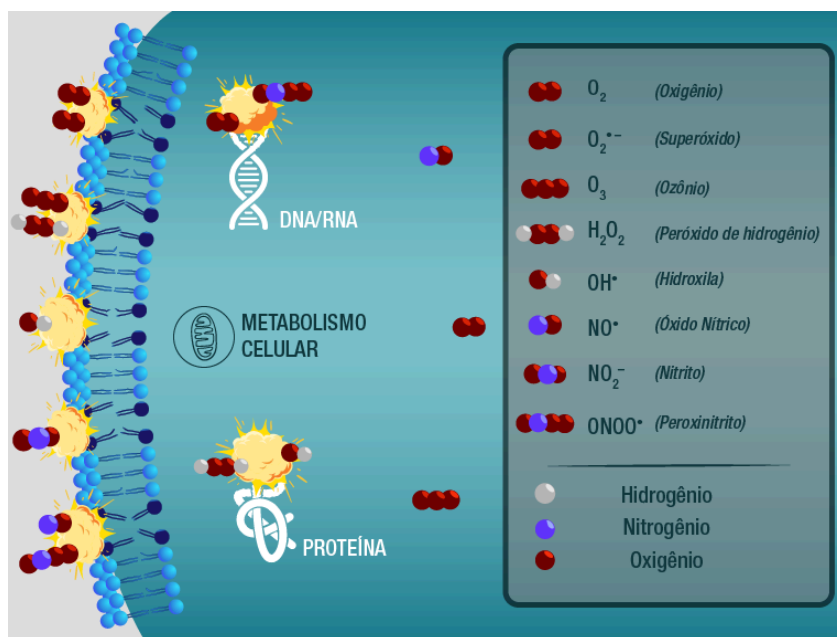
Figura 3 – Radiólise da água pelos efeitos indiretos da radiação ionizante.



Fonte: Adaptado de Kawamura *et al.*, 2018.

Essas espécies reativas de oxigênio formadas no meio intracelular podem reagir com diferentes componentes celulares, como lipídios de membrana, proteínas estruturais e enzimáticas, e o DNA, mesmo que a radiação ionizante não interaja diretamente com essas estruturas (Figura 4). Esse tipo indireto de lesão é especialmente comum em radiações de baixa LET (Baeyens *et al.*, 2023).

Figura 4 – Interação das ROS com componentes celulares.



Fonte: Adaptado de Caldic Magistral, 2020.

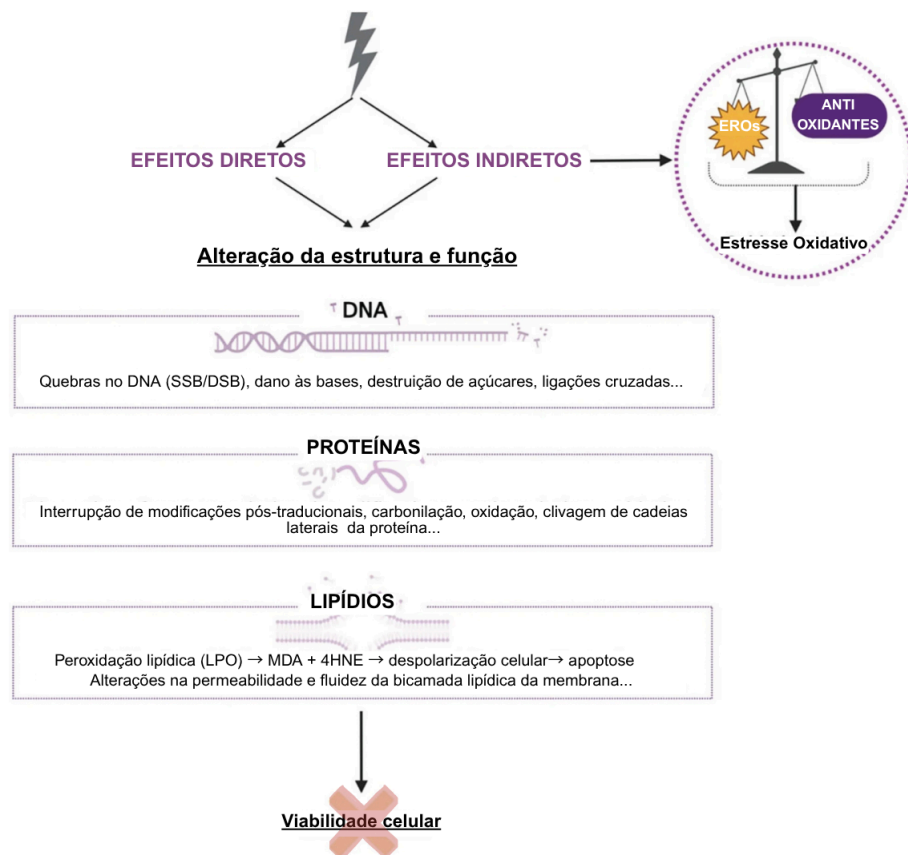
2.3 EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO IONIZANTE

A interação da radiação com os tecidos biológicos desencadeia uma complexa cadeia de eventos celulares que pode culminar em efeitos de curta ou longa duração. Esses efeitos não se limitam aos danos iniciais causados pela ionização de biomoléculas, mas envolvem um conjunto de respostas celulares e teciduais progressivas, com repercussões que podem se estender ao nível sistêmico. Os mecanismos ativados incluem desde ativação de vias de sinalização e reparo do DNA até processos como senescência, apoptose, necrose ou transformação maligna, dependendo da dose, tipo de radiação e contexto biológico (Sousa *et al.*, 2020; Azzam *et al.*, 2012).

Entre os principais mecanismos indiretos da toxicidade induzida pela radiação ionizante, destaca-se o estresse oxidativo. Nessa condição, o acúmulo de radicais livres excede a capacidade antioxidante da célula, levando à oxidação de componentes celulares (Figura 5). Esse quadro decorre da formação contínua de espécies reativas de oxigênio mesmo após a exposição inicial, o que contribui para a manutenção de um ambiente celular comprometido. O estresse oxidativo prolongado está associado à disfunção mitocondrial e alterações metabólicas, fatores que afetam a integridade estrutural e funcional das células. Como consequência, podem surgir mutações, inflamação crônica e o desenvolvimento de doenças degenerativas

(Hargital *et al.*, 2021).

Figura 5 – Principais efeitos celulares causados por dano indireto.



Fonte: Adaptado de Baeyens *et al.*, 2023.

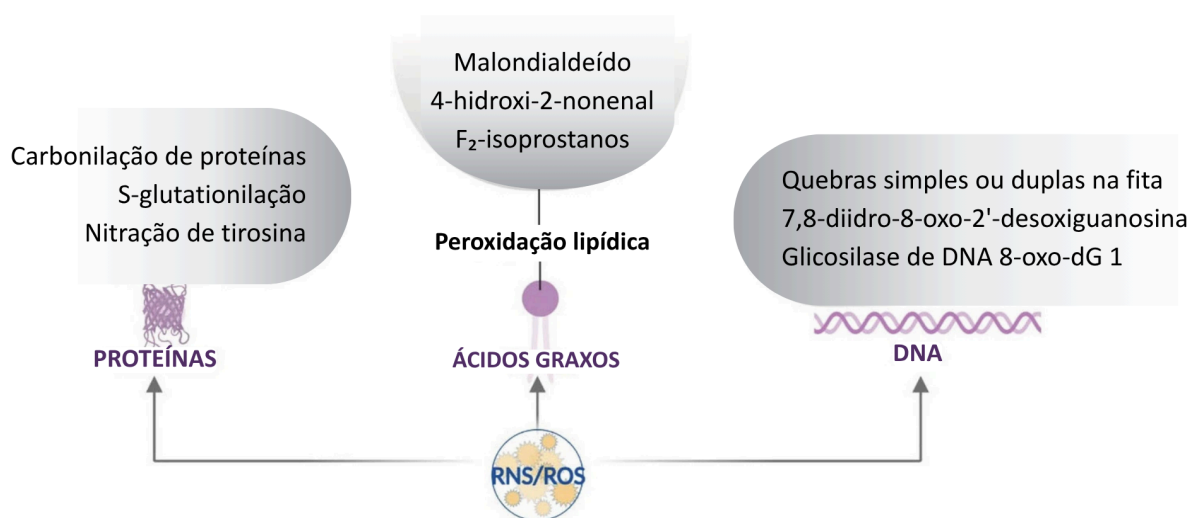
A interação com lipídios de membrana, especialmente os ácidos graxos poli-insaturados, desencadeia a peroxidação lipídica, um processo em cadeia que leva à formação de produtos altamente tóxicos como malondialdeído (MDA) e 4-hidroxinonenal (4HNE) (Figura 6). Esses subprodutos comprometem a integridade estrutural da membrana plasmática e das organelas, alterando sua fluidez, polaridade e permeabilidade. Tais alterações interferem diretamente na funcionalidade de canais iônicos e enzimas de membrana, podendo levar à despolarização celular, disfunção metabólica e ativação de vias apoptóticas (Reindl *et al.*, 2023).

Ao interagir com proteínas, as ROS provocam oxidações em resíduos de aminoácidos, especialmente aqueles contendo enxofre ou grupos aromáticos, promovendo a clivagem de cadeias laterais e carbonilação proteica, levando à perda

da função enzimática, desnaturação, agregação ou degradação proteolítica (Figura 6). Essas alterações comprometem o metabolismo celular, a sinalização intracelular e os mecanismos de reparo do DNA, agravando os efeitos da radiação em outras moléculas (Reindl *et al.*, 2023).

No caso do DNA, as ROS são capazes de induzir alterações químicas nas bases nitrogenadas, além de quebras nas fitas simples ou duplas da molécula (Figura 6). A persistência desses danos, se não forem eficientemente reparados, pode resultar em mutações, instabilidade genômica, senescência celular ou apoptose. Em células que sobrevivem à morte programada, o acúmulo de alterações pode contribuir para o desenvolvimento de processos de transformação maligna e carcinogênese (Reindl *et al.*, 2023).

Figura 6 – Efeitos das ROS sobre proteínas, lipídios e DNA.



Fonte: Adaptado de Baeyens *et al.*, 2023.

Além desses efeitos sobre as células irradiadas, a radiação também pode induzir efeitos não-alvo, como o efeito *bystander*, no qual células vizinhas às diretamente atingidas também apresentam alterações genéticas e fenotípicas. Esse fenômeno sugere a existência de uma comunicação intercelular mediada por sinalização química ou exossomos. Outro processo importante é a instabilidade genômica retardada, observada em gerações celulares futuras de células irradiadas, caracterizada por um aumento na frequência de alterações cromossômicas e mutações espontâneas em células-filhas. Esse fenômeno reforça a hipótese de que

a exposição à radiação pode deixar uma “memória biológica” nas células, perpetuando o risco genômico mesmo após uma única exposição (Azzam *et al.*, 2012).

Tais efeitos estendem-se para além do nível celular, afetando tecidos e órgãos, especialmente aqueles com alta taxa de renovação celular, como a medula óssea e o epitélio gastrointestinal. O comprometimento desses sistemas pode levar a imunossupressão, hematotoxicidade, fibrose tecidual e predisposição ao surgimento de neoplasias. Estudos também indicam que a persistência dos efeitos oxidativos amplifica os danos ao DNA e interfere em sua reparação, além de favorecer alterações epigenéticas que modulam a expressão gênica (Azzam *et al.*, 2012).

A resposta biológica à radiação ionizante pode ser de natureza determinística e estocástica, cujos mecanismos patológicos apresentam particularidades relacionadas à dose, tempo de exposição e capacidade de reparo celular.

2.3.1 Efeitos determinísticos

Os efeitos determinísticos são decorrentes de danos celulares extensos e ocorrem quando a exposição ultrapassa um limiar de dose absorvida, superando a capacidade de reparo, tornando os efeitos irreversíveis e proporcionalmente mais graves com o aumento da dose absorvida. O estresse oxidativo contribui diretamente para esses efeitos ao causar morte celular por apoptose ou necrose, prejudicando a regeneração tecidual e resultando em manifestações clínicas. Dentre os principais efeitos determinísticos estão eritemas, epilação, ulcerações cutâneas, infertilidade e mielossupressão (Warren, 1980; Sousa *et al.*, 2020). Em exposições a doses absorvidas elevadas, pode ocorrer a Síndrome Aguda da Radiação (SAR), um quadro clínico grave decorrente da exposição a altas doses de radiação em um curto intervalo de tempo, caracterizado por comprometimento dos sistemas hematopoiético (1-8 Gy), gastrointestinal (5-20 Gy) e neurovascular (> 20 Gy), com sintomas como náuseas, vômitos, diarreia intensa, colapso do epitélio intestinal e distúrbios neurológicos graves. A SAR evolui rapidamente e apresenta alta letalidade nas formas mais severas (Macià i Garau *et al.*, 2011).

Radiações com alta LET, como partículas alfa, promovem lesões mais concentradas e severas em estruturas celulares críticas. A chamada “teoria do alvo”

propõe que tais efeitos surgem da destruição direta de organelas ou componentes essenciais, como o núcleo celular. O tempo de manifestação desses efeitos varia de dias a semanas após a exposição, dependendo da dose e do tecido atingido (Katz, 1986).

2.3.2 Efeitos Estocásticos

Os efeitos estocásticos são eventos probabilísticos que podem ocorrer mesmo com exposições a baixas doses absorvidas, e não apresentam um limiar definido. Sua principal manifestação é a carcinogênese induzida por radiação, além de mutações genéticas hereditárias. Tais efeitos surgem quando alterações moleculares, como quebras duplas de DNA, escapam ao reparo celular, sendo perpetuadas em divisões subsequentes.

Apesar desses efeitos serem imprevisíveis individualmente, a probabilidade de ocorrência aumenta com o aumento da dose. A radiação pode também causar efeitos transgeracionais, afetando o material genético das células germinativas e transmitindo mutações às gerações seguintes (Warren, 1980).

Um dos principais mecanismos associados aos efeitos estocásticos é o estresse oxidativo crônico, como demonstrado por Azzam *et al.* (2012), que relataram aumento sustentado de ROS mesmo após o fim da exposição, criando um ambiente celular oxidativo que favorece a instabilidade genômica e a ativação de vias sinalizadoras pró-tumorais.

Segundo Raabe (2012), a radiação pode atuar tanto como iniciadora quanto como promotora tumoral, interferindo em sistemas regulatórios como o p53, vias de reparo de DNA e cascatas inflamatórias. Fatores como idade, predisposição genética e estado imunológico também influenciam a manifestação dos efeitos estocásticos.

Diante da gravidade dos efeitos provocados pela radiação ionizante, torna-se crucial implementar estratégias que possam mitigar essas consequências após a exposição, atenuando os impactos à saúde e melhorando o prognóstico dos indivíduos expostos.

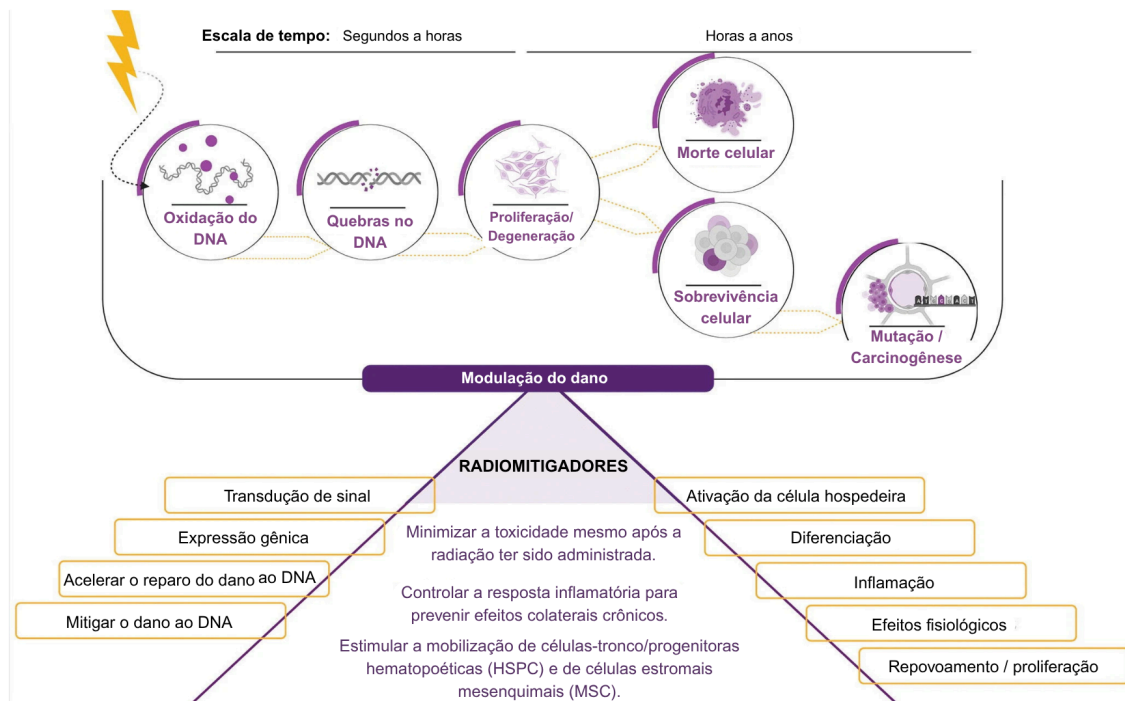
2.4 RADIOMITIGADORES

Radiomitigadores são substâncias administradas após a exposição à radiação ionizante, com o objetivo de minimizar os efeitos deletérios nos tecidos biológicos causados por essa exposição. Diferentemente dos radioprotetores, que precisam ser aplicados antes da exposição, os radiomitigadores possuem a vantagem de serem eficazes mesmo quando os danos já foram iniciados. Geralmente, são administrados durante o período inicial pós-irradiação e antes do desenvolvimento da síndrome aguda da radiação (SAR) (Raviraj *et al.*, 2014).

As aplicações clínicas mais comuns desses agentes envolvem tratamentos oncológicos, na proteção de tecidos sadios adjacentes ao tumor durante sessões de radioterapia. Nesses casos, compostos radioprotetores ou radiomitigadores são usados para reduzir efeitos colaterais indesejáveis provocados pela exposição à radiação, como mucosite, pneumonite e mielossupressão (Siqueira *et al.*, 2017; Smith *et al.*, 2017). Além do uso terapêutico, radiomitigadores têm papel importante em situações emergenciais como acidentes nucleares e exposições acidentais em ambientes hospitalares ou industriais (IAEA, 2020).

No nível molecular e celular, esses agentes atuam interrompendo cascatas de dano iniciadas logo após a irradiação, que envolvem morte mitótica contínua, liberação persistente de citocinas inflamatórias, dano vascular progressivo, hipóxia tecidual e acúmulo de matriz extracelular, eventos que culminam na toxicidade dos tecidos irradiados. Os radiomitigadores modulam essas respostas ao reduzir o estresse oxidativo, ativando enzimas envolvidas nos mecanismos de reparo celular, estimulando a regeneração tecidual e acelerando a reposição de tecidos radiosensíveis como a medula óssea e o trato gastrointestinal (Figura. 7). Esses efeitos ocorrem mesmo quando os agentes são administrados após a radiação, o que os torna particularmente úteis em situações imprevistas (Montoro *et al.*, 2023).

Figura 7 – Mecanismos de ação dos Radiomitigadores.



aplicação em emergências radiológicas (ANDO, 1987; SINGH, 2019). Além disso, muitos compostos sintéticos atuam por mecanismos específicos e isolados, como a remoção direta de radicais livres ou a inibição de vias inflamatórias pontuais, o que resulta em janelas terapêuticas estreitas e eficácia limitada *in vivo* (Citrin *et al.*, 2010).

Por essas razões, a busca por alternativas mais toleráveis levou à exploração de compostos naturais com potencial radioprotetor e radiomitigador. Várias substâncias extraídas de plantas têm demonstrado eficácia significativa na proteção celular contra danos induzidos por radiação, como os flavonoides, cumarinas e polifenóis (Mun *et al.* 2018). Esses compostos atuam principalmente na neutralização de espécies reativas de oxigênio, estabilização de membranas celulares e ativação de vias antioxidantes endógenas (Mishra *et al.*, 2018).

Estudos apontam que compostos naturais como a curcumina, resveratrol, quercetina, e extratos vegetais como o de *Zataria multiflora* e *Ginkgo biloba* são eficazes em mitigar os danos induzidos por radiação, reduzindo quebras de DNA, formação de micronúcleos e morte celular (Kuruba; Gollapalli, 2018). Além disso, tais agentes apresentam menor toxicidade, são geralmente bem tolerados, possuem múltiplos mecanismos de ação e podem ser administrados por via oral, características ideais para um radiomitigador (Obrador *et al.*, 2020).

Montoro *et al.* (2023) apresenta uma análise comparativa entre agentes sintéticos e naturais, destacando os desafios de toxicidade, custo e biodisponibilidade dos primeiros, ao passo que reforça a versatilidade e segurança dos compostos naturais como alternativas promissoras. Nesse sentido, a *Ginkgo biloba* surge como um dos extratos vegetais investigados, devido à sua composição por fitoquímicos que conferem ação antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora, além de boa tolerabilidade.

Portanto, o uso racional e estratégico de radiomitigadores de origem natural representa uma vertente inovadora e necessária tanto na proteção ocupacional quanto na mitigação de efeitos adversos em terapias médicas e acidentes radiológicos. A combinação de segurança, eficácia e aplicabilidade em diferentes contextos posiciona esses compostos como alternativas valiosas no campo da radioproteção.

2.5 GINKGO BILOBA

2.5.1 Aspecto Evolutivo e Histórico de Aplicações

A *Ginkgo biloba* é frequentemente descrita como um “fóssil vivo”, pois sobreviveu por mais de 200 milhões de anos sem alterações morfológicas significativas (Figura 8). Sua linhagem remonta ao período Jurássico, o que a torna uma das espécies arbóreas mais antigas ainda existentes (Crane, 2013). O registro fóssil revela que o gênero *Ginkgo* foi outrora diversificado, mas apenas a *Ginkgo biloba* sobreviveu até os tempos modernos, em grande parte devido à intervenção humana por meio de práticas culturais e religiosas no Leste Asiático (Lin *et al.*, 2022; Nagata *et al.*, 2013).

Figura 8 – Folhas de *Ginkgo biloba*.



Fonte: Santos, 2025.

Esse caráter resiliente da espécie se manifestou de maneira emblemática após a Segunda Guerra Mundial, quando árvores de *Ginkgo biloba* resistiram à explosão da bomba atômica em Hiroshima. Apesar da destruição massiva, algumas árvores localizadas próximas ao epicentro da explosão brotaram meses depois, tornando-se ícones da resistência à devastação e da esperança de reconstrução (Crane, 2019). Desde então, a espécie passou a ser amplamente plantada como árvore ornamental em ambientes urbanos, sendo símbolo de longevidade, resiliência e renovação por sua resistência a poluentes (Nagata *et al.*, 2013).

As propriedades terapêuticas da *Ginkgo biloba* têm origens milenares na

medicina tradicional chinesa, onde folhas e sementes da planta eram empregadas no tratamento de distúrbios respiratórios, circulatórios e neurológicos (Crane, 2019; Öztürk *et al.*, 2023). A espécie foi introduzida no Ocidente por volta do século XVIII, inicialmente em jardins botânicos europeus, a partir de sementes trazidas da China. No entanto, seu uso terapêutico no ocidente só foi plenamente intensificado no século XX, com a padronização do extrato EGb 761, desenvolvido na Alemanha e caracterizado por conter aproximadamente 24% de flavonoides e 6% de terpenoides (Drieu, 1986; Smith *et al.*, 2002). Desde então, o EGb 761 tornou-se um dos fitoterápicos mais utilizados mundialmente, amplamente empregado na medicina integrativa, tendo sido avaliado em múltiplos modelos de toxicidade, estresse oxidativo e degeneração celular (Defeudis, 2003; Ahlemeyer *et al.*, 2003; Diamond *et al.*, 2000). No mercado brasileiro, o extrato padronizado também está amplamente disponível comercialmente em formulações encapsuladas, sendo vendido como fitoterápico registrado junto à Anvisa (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2025).

2.5.2 Composição Fitoquímica

A *Ginkgo biloba* é rica em metabólitos secundários com ampla diversidade estrutural e funcional. Para garantir a padronização e eficácia, o extrato EGb 761 é composto por 24% a 30% de flavonoides e 6% de terpenoides, além de outros constituintes fenólicos e lactonas sesquiterpênicas (Guo *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2024).

Os flavonoides estão presentes predominantemente sob a forma de glicosídeos, incluindo quercetina, kaempferol e isoramnetina (Guo *et al.*, 2023; Šamec, 2022). Esses compostos são sintetizados principalmente nas folhas e desempenham papel fundamental na defesa antioxidante da planta, sendo capazes de neutralizar radicais livres e proteger estruturas celulares contra o estresse oxidativo induzido por diversos agentes, incluindo radiações ionizantes (Ahmad *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2002).

Dentre os terpenoides, destacam-se como principais representantes os ginkgolídeos A, B, C, J e M e a bilobalida. Estas lactonas terpênicas constituem metabólitos secundários exclusivos da *Ginkgo biloba*, sendo ausentes em outras espécies vegetais. Derivados da via do mevalonato, são compostos lipofílicos cuja

distribuição é majoritariamente concentrada nas folhas e sementes (Singh *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2024). Os ginkgolídeos são conhecidos por sua estrutura complexa baseada em um esqueleto diterpênico contendo grupos lactônicos, enquanto a bilobalida é um sesquiterpeno (He *et al.*, 2023). Essas substâncias são altamente oxigenadas e apresentam ação inibitória sobre o fator ativador de plaquetas (PAF), além de propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias (Singh *et al.*, 2008).

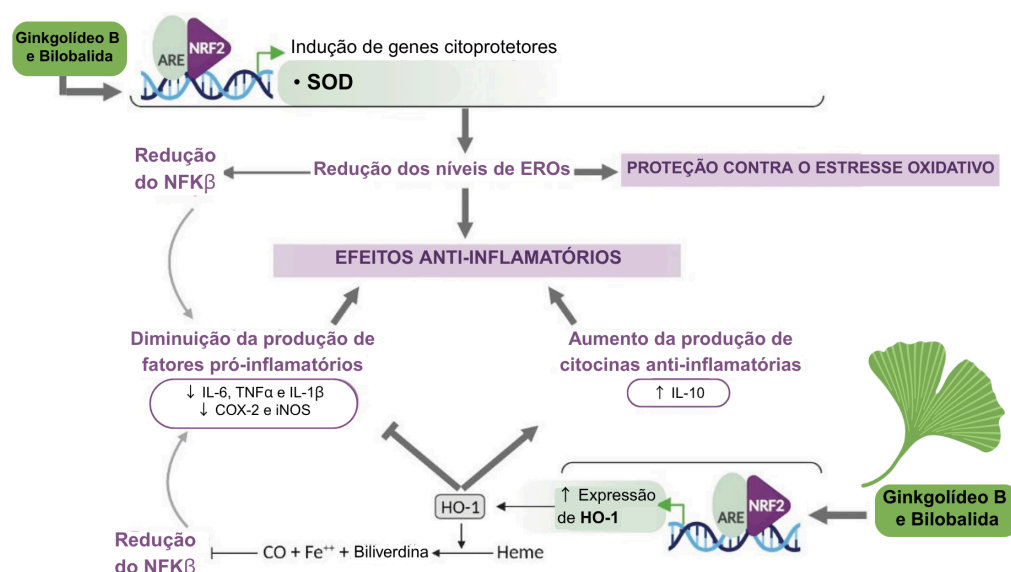
Além desses grupos principais, a planta contém ácidos fenólicos, proantocianidinas, biflavonoides, álcoois alifáticos, esteróis, carotenoides (como luteína e β -caroteno), ácidos graxos essenciais, aminoácidos livres, polissacarídeos e oligoelementos minerais, os quais complementam suas propriedades bioativas e reforçam seu potencial terapêutico (Guo *et al.*, 2023).

2.5.3 Mecanismos de Proteção Celular

Os efeitos protetores mediados pelo extrato de *Ginkgo biloba* envolvem um conjunto integrado de mecanismos antioxidantes, anti-inflamatórios e antiapoptóticos característicos de seus componentes fitoquímicos. Uma das principais vias envolvidas é a ativação de sistemas antioxidantes celulares, mediada pela eliminação de espécies reativas de oxigênio, principais responsáveis pelos danos indiretos causados pela radiação ionizante (Okumus, 2011; Boateng, 2022).

O ginkgolídeo B e bilobalida estimulam a expressão de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD) e a heme oxigenase-1 (HO-1), através da ativação da via Nrf2/HO-1 (Figura 9). Essa via é regulada por eventos de fosforilação mediados pela proteína Akt, promovendo a translocação do fator de transcrição Nrf2 para o núcleo e a subsequente expressão de genes de defesa celular, como HO-1 e SOD. Isso aumenta a capacidade celular de neutralizar os radicais livres e diminui o estresse oxidativo intracelular (Guidetti *et al.*, 2001; Di Meo *et al.*, 2020).

Figura 9 – Vias de proteção antioxidante e anti-inflamatória.



Fonte: Adaptado de Reindl *et al.*, 2023

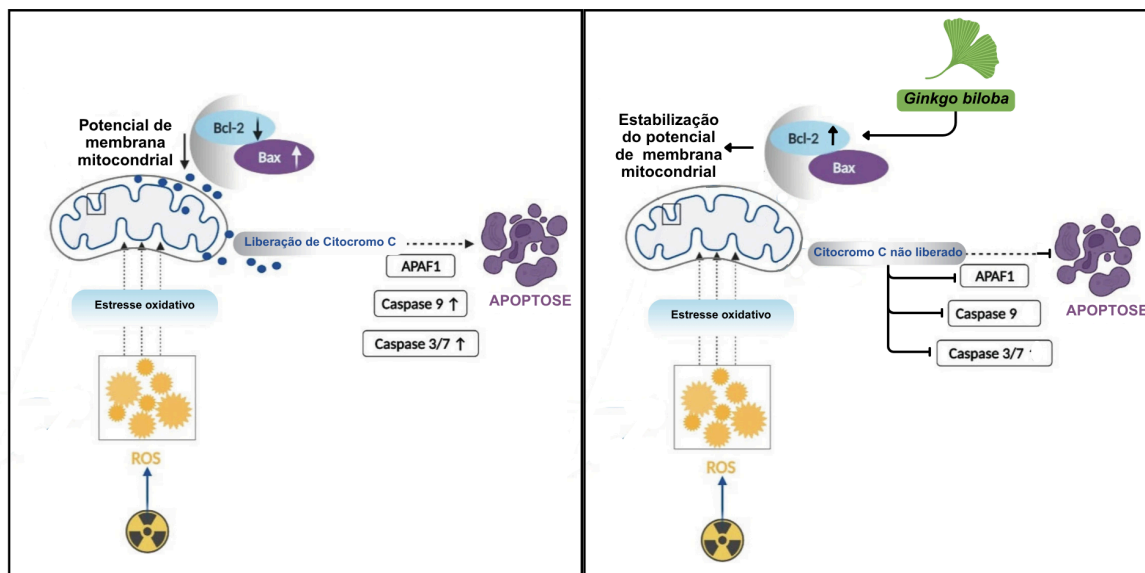
Os flavonoides presentes no extrato, por sua vez, apresentam alta capacidade de neutralização direta de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio por meio da doação de elétrons, reforçando a defesa contra danos ao DNA, proteínas e lipídios de membrana. Esses compostos também exercem efeitos protetores sobre organelas celulares, como mitocôndrias e retículo endoplasmático, preservando sua integridade e funcionalidade sob estresse oxidativo. Em modelos experimentais, a *Ginkgo biloba* também demonstrou preservar a microcirculação e reduzir a permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que reforça sua ação protetora em cenários sistêmicos de exposição à radiação (Montoro *et al.*, 2023).

Além da mitigação do estresse oxidativo, os compostos da *Ginkgo biloba* também atuam nos processos inflamatórios que agravam a lesão celular. Os ginkgolídeos, especialmente o ginkgolídeo B, e a bilobalida inibem a ativação das vias do fator nuclear kappa B (NF-κB) e dos receptores Toll-like 2 e 4 (TLR2/4), reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1β e IL-6 (Figura 9). A inibição dessas cascatas limita o recrutamento de células inflamatórias e a progressão do dano tecidual (Zhou *et al.*, 2016).

Por fim, esses compostos apresentam significativo efeito antiapoptótico. Eles modulam a expressão das proteínas da família Bcl-2, favorecendo a expressão das proteínas antiapoptóticas e inibindo a liberação de citocromo C da mitocôndria, o que evita a ativação da caspase-3 e a execução da apoptose (Figura 10). A

estabilização do potencial da membrana mitocondrial e o bloqueio da ativação do fator p53 são mecanismos adicionais que promovem a sobrevivência celular mesmo sob condições de estresse oxidativo severo (Di Meo *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2016).

Figura 10 – Mecanismo de proteção antiapoptótico.



Fonte: Adaptado de Reindl *et al.*, 2023

Essa atuação integrada sobre as vias antioxidantes, inflamatórias e apoptóticas confere ao extrato de *Ginkgo biloba* uma potente capacidade de proteção celular, especialmente em contextos de agressão induzida por agentes citotóxicos, como a radiação, o que justifica seu potencial como agente radiomitigador em diversas situações de dano celular. Além disso, em comparação aos radiomitigadores sintéticos, o extrato apresenta baixa toxicidade e, por se tratar de uma substância amplamente estudada e acessível, seu uso clínico é mais viável e menos oneroso que o dos compostos sintéticos (Mishra *et al.*, 2018).

Para que o potencial radiomitigador da *Ginkgo biloba* seja devidamente avaliado, é indispensável se utilizar de técnicas citogenéticas utilizadas na dosimetria biológica, as quais permitem mensurar os danos genômicos decorrentes da exposição.

2.6 DOSIMETRIA BIOLÓGICA

A dosimetria biológica é uma ferramenta utilizada para estimar a dose de radiação ionizante absorvida por um indivíduo com base na resposta biológica das células expostas. Diferentemente da dosimetria física, que utiliza detectores para medir a radiação no ambiente ou no corpo, a dosimetria biológica avalia os efeitos celulares e moleculares provocados pela radiação, sendo empregada de maneira complementar em situações de exposição acidental, emergências radiológicas ou quando não há dados físicos disponíveis.

O princípio fundamental desta técnica baseia-se na relação dose-resposta, pela qual a frequência de danos observados, como alterações cromossômicas e micronúcleos, aumenta proporcionalmente à dose absorvida de radiação. Para quantificar essa relação, utilizam-se curvas de calibração (ou curvas dose-resposta), construídas experimentalmente a partir da exposição de amostras à radiação ionizante com doses absorvidas conhecidas, a partir das quais são obtidas equações com coeficientes específicos, de forma linear ou linear-quadrática, que permitem estimar a dose desconhecida ao comparar a frequência de danos de uma amostra com a curva preestabelecida (IAEA, 2011).

2.6.1 Linfócitos

A utilização de linfócitos humanos em dosimetria biológica se deve a um conjunto de características que os tornam especialmente adequados para esse tipo de análise, entre elas sua elevada sensibilidade aos efeitos da radiação ionizante, facilidade de obtenção por meio de amostras periféricas e possibilidade de cultivo e análise *in vitro*. Essas características tornam os linfócitos o principal modelo celular empregado em ensaios padronizados pela Agência Internacional de Energia Atômica para estimar a dose de radiação absorvida por indivíduos expostos (IAEA, 2011).

A alta radiosensibilidade dessas células é uma exceção à lei de Bergonié e Tribondeau, formulada em 1906, segundo a qual células menos diferenciadas, com maior atividade proliferativa e capacidade mitótica, são mais sensíveis aos efeitos da radiação (Hall; Giaccia, 2012). Embora os linfócitos maduros não estejam em constante divisão, sua estrutura nuclear compacta e a possibilidade de indução

mitótica em cultura contribuem para a detecção eficiente de alterações cromossômicas, essencial para a avaliação da dose absorvida (IAEA, 2011).

2.6.2 Biomarcadores

Na dosimetria biológica, diferentes biomarcadores são empregados para detectar e quantificar os danos causados pela radiação ionizante nas células.

Entre eles, destacam-se os cromossomos dicêntricos, alterações cromossômicas instáveis, considerados o padrão-ouro da biodosimetria. Essas alterações surgem como consequência do reparo incorreto de quebras na dupla hélice do DNA, levando à presença de cromossomos anormais com dois centrômeros. Por serem altamente específicos da exposição à radiação, os dicêntricos são amplamente utilizados para estimativa precisa da dose absorvida, especialmente em exposições agudas (IAEA, 2011).

Além dos dicêntricos, outros biomarcadores podem ser empregados em análises complementares ou retrospectivas. A técnica de hibridização fluorescente *in situ* (FISH), por exemplo, utiliza sondas marcadas com fluorocromos que se ligam a sequências específicas dos cromossomos, permitindo a identificação de rearranjos cromossômicos que persistem por longos períodos após a exposição. Por isso, a técnica FISH é usada para análises retrospectivas, capazes de estimar exposições passadas mesmo anos depois do evento radiológico (Grégoire *et al.*, 2018; IAEA, 2011).

Outro biomarcador importante é a formação de micronúcleos, pequenos corpos extracromossômicos formados por fragmentos de cromossomos ou cromossomos inteiros que não foram incorporados ao núcleo principal durante a divisão celular. Sua presença indica instabilidade genômica decorrente de quebras no DNA ou falhas no fuso mitótico, frequentemente associadas à exposição à radiação (Fenech, 2007).

2.6.3 Ensaio de Micronúcleos

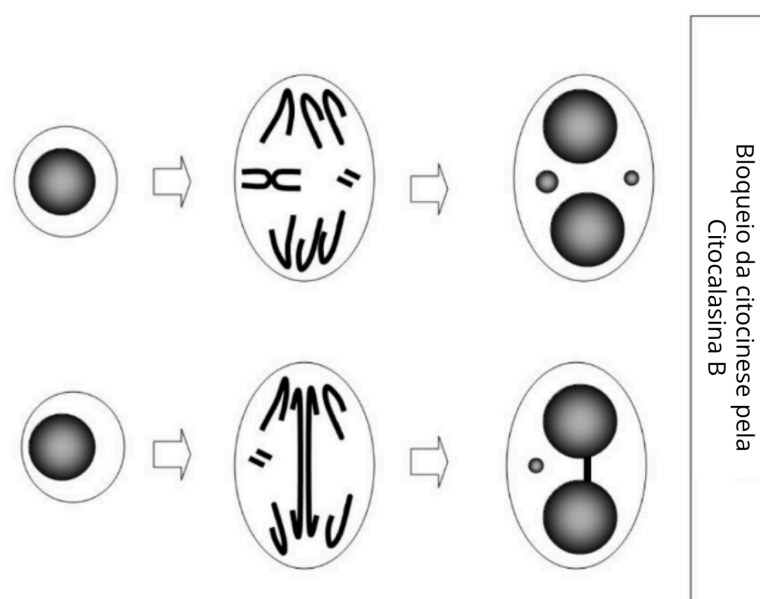
Dentre os ensaios citogenéticos utilizados na dosimetria biológica, o ensaio de micronúcleos com bloqueio da citocinese (cytokinesis-block micronucleus assay–

CBMN) destaca-se por sua sensibilidade, simplicidade metodológica e aplicabilidade em situações de triagem em larga escala.

Nesse ensaio, os micronúcleos podem se formar por dois mecanismos distintos. O primeiro é o efeito clastogênico, decorrente da ação direta ou indireta da radiação ionizante, que promove quebras simples e duplas do DNA. Os fragmentos resultantes, quando não incorporados ao núcleo principal durante a divisão celular, ficam retidos no citoplasma das células-filhas, originando os micronúcleos (Figura 11). O segundo mecanismo é o efeito aneugênico, principalmente associado à ação de agentes químicos que afetam a dinâmica do fuso mitótico e provocam a perda de cromossomos inteiros durante a divisão (Figura 11). Nesse caso, os micronúcleos formados são compostos por cromossomos completos não incluídos no núcleo principal (Fenech, 2007).

A distinção entre micronúcleos clastogênicos e aneugênicos é fundamental para reduzir o *background* inespecífico do ensaio. Para isso, diferentes métodos de coloração podem ser empregados, variando em custo e especificidade. Técnicas avançadas, como a hibridização *in situ* fluorescente (FISH), permitem identificar fragmentos cromossômicos específicos, enquanto o Bandeamento C com Hidróxido de Bário representa uma alternativa acessível que possibilita a diferenciação entre fragmentos e cromossomos inteiros.

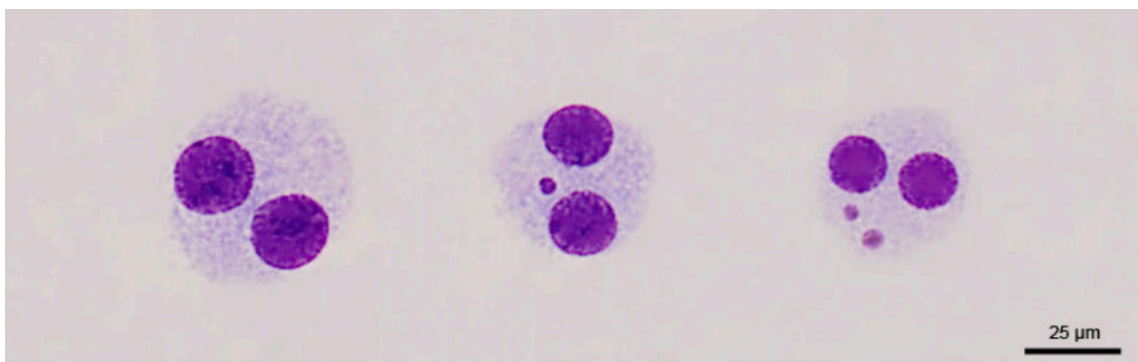
Figura 11 – Formação de micronúcleos



Fonte: IAEA, 2011.

Para impedir a citocinese, a técnica utiliza a citocalasina B, uma substância que inibe a polimerização dos filamentos de actina do citoesqueleto celular. Esses filamentos são responsáveis pela formação do anel contrátil durante a telófase, o qual promove a separação do citoplasma das células-filhas. A ação da citocalasina B bloqueia esse processo, impedindo a citocinese, mas sem interferir na kariocinese, o que permite a formação de células binucleadas, garantindo que apenas as células que passaram por divisão nuclear sejam analisadas (Figura 12). Além dos micronúcleos, esse ensaio permite observar outras alterações morfológicas associadas ao dano cromossômico, como pontes nucleares que refletem mecanismos distintos de instabilidade genômica (Maclean-Fletcher; Pollard, 1980; IAEA, 2011).

Figura 12 – Exemplos de células binucleadas com um e dois micronúcleos.



Fonte: IAEA, 2011.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o efeito radiomitigador *in vitro* do extrato de *Ginkgo biloba* em linfócitos humanos expostos à radiação ionizante, por meio do Ensaio de Micronúcleos com Bloqueio da Citocinese.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de micronúcleos em células binucleadas de linfócitos humanos irradiados com e sem tratamento com *Ginkgo biloba* nas concentrações de 0,025 e 0,05 µg/ml;
- Verificar se o extrato de *Ginkgo biloba* promove redução nos danos citogenéticos induzidos pela radiação ionizante, por meio da análise da frequência de micronúcleos, da porcentagem de dano e da dose estimada nas amostras irradiadas com 2 Gy e 4 Gy;
- Comparar os resultados obtidos entre os diferentes grupos experimentais por meio dos testes estatísticos ANOVA e Tukey.

4 METODOLOGIA

Este estudo foi realizado no Laboratório de Dosimetria Biológica do Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE), em Recife- PE.

4.1 COMITÊ/COMISSÃO DE ÉTICA

A pesquisa está vinculada ao projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (CCS-UFPE) sob o CAAE: 77151723.6.0000.5208 / Parecer: 6.702.069 (Anexo A).

4.2 SELEÇÃO DE DOADOR E COLETA DE AMOSTRAS

Foi selecionado um voluntário saudável, não fumante, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). A seleção seguiu critérios descritos por Gajendiran, *et al.* (2001), utilizando-se um questionário de triagem (Anexo C) para garantir que, nos seis meses anteriores à coleta, o voluntário não tivesse sido exposto à radiação ionizante, diagnóstica ou terapêutica, nem tivesse recebido vacinas virais ou utilizado substâncias químicas ou medicamentos que pudessem influenciar a estabilidade cromossômica. Após a triagem, foram coletadas amostras de 10 mL de sangue periférico para cada grupo experimental, em tubos com heparina.

4.3 GRUPOS DE AMOSTRAS

As amostras de sangue periférico coletadas foram distribuídas em quatro grupos experimentais:

Grupo C - Controle negativo: Amostras não irradiadas e não tratadas, utilizadas para estabelecer o nível de *background* da frequência de micronúcleos, possivelmente resultantes da exposição a agentes clastogênicos não relacionados à radiação. Conforme as diretrizes da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA, 2011), esse valor de referência deve situar-se entre 0 e 40 micronúcleos por 1000 células analisadas.

Grupo CE - Controle do extrato: Amostras tratadas com 0,025 e 0,05 µg/ml do extrato de *Ginkgo biloba*, mas não irradiadas. Para verificar se o extrato, isoladamente, exerceu atividade citogenética, como a indução ou redução espontânea da frequência de micronúcleos em células não submetidas à radiação.

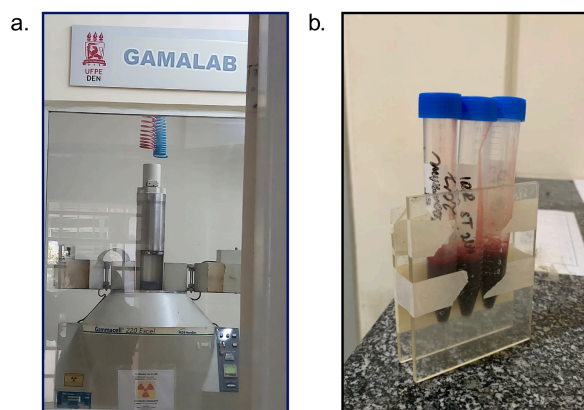
Grupos I - Irradiado: Amostras irradiadas com 2 Gy e 4 Gy de radiação gama, sem tratamento com extrato, utilizadas para mensurar a frequência de micronúcleos resultante da exposição às doses selecionadas na ausência de intervenção mitigadora.

Grupo T - Irradiado e Tratado: Amostras teste tratadas com 0,025 e 0,05 µg/ml do extrato de *Ginkgo biloba* após a irradiação nas doses de 2 Gy e 4 Gy, com o objetivo de analisar o efeito radiomitigador do extrato na diminuição da frequência de micronúcleos.

4.4 IRRADIAÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras dos grupos irradiados foram expostas à radiação gama proveniente de uma fonte de ^{60}Co (irradiador Gammacell 220) (Figura 13a), localizada no Departamento de Energia Nuclear (DEN-UFPE), à temperatura ambiente ($\sim 22^\circ\text{C}$). A irradiação foi realizada com doses absorvidas de 2 Gy e 4 Gy, utilizando-se um anteparo de polietileno de 4 mm (Figura 13b) para garantir o equilíbrio eletrônico das amostras irradiadas.

Figura 13 – Irradiador Gammacell 220 e anteparo de polietileno de 4 mm.



Fonte: A autora (2025)

4.5 EXTRATO DE *GINKGO BILOBA*

O extrato de *Ginkgo biloba*, adquirido comercialmente (Merck), foi diluído em solução salina e adicionado às amostras dos grupos CE e T duas horas após a irradiação, de modo a avaliar seu efeito radiomitigador, nas concentrações de 0,025 µg/mL e 0,05 µg/mL. Essas concentrações foram selecionadas com base nos resultados do ensaio de viabilidade celular (MTT) realizado por Silva (2023), o qual demonstrou ausência de citotoxicidade significativa em linfócitos humanos nesses níveis.

A caracterização qualitativa e quantitativa do extrato utilizado neste estudo foi fornecida pelo fabricante, com análise realizada pelo laboratório HWI Group (Alemanha), empregando métodos cromatográficos. A identificação e quantificação dos principais constituintes estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Compostos identificados no extrato de *Ginkgo biloba* (lote HWI01605-6).

Grupo	Compostos	Concentração estimada	Método analítico utilizado
Lactonas terpênicas/ Terpenoides	Bilobalida (140 mg/g)	140 mg/g	HPLC
	Ginkgolídeo A	75 mg/g	HPLC
	Ginkgolídeos B, C, J	Não quantificados	HPTLC
Flavonoides	Rutina, Quercetina-3-glucosídeo, Apigenina-7-O-glucosídeo, Quercitrina, Quercetina, Kaempferol	Não quantificados	HPTLC
Ácidos ginkgólicos	C15:1, C13:0	Não quantificados	HPTLC

Fonte: Adaptado de Certificado de Análise do lote HWI01605-6 – HWI group, 2022.

Foram realizadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), que revelou concentrações de 140 mg/g de bilobalida e 75 mg/g de ginkgolídeo A. Adicionalmente, a presença dos compostos ginkgolídeos B, C e J foi confirmada qualitativamente por cromatografia em camada fina de alta performance (HPTLC). O perfil fitoquímico do extrato também evidenciou a presença de flavonoides,

identificados por HPTLC, incluindo rutina, quercetina, quercitrina, kaempferol, apigenina-7-O-glucosídeo e quercetina-3-glucosídeo. Ácidos ginkgólicos, como C15:1 e C13:0, foram detectados em níveis de traço.

4.6 CULTIVO CELULAR

Após a irradiação, as amostras permaneceram incubadas por 2 horas a 37 °C para permitir o acionamento dos mecanismos de reparo celular. Em seguida, 0,5 mL de sangue total foi adicionado a frascos estéreis contendo 5 mL de meio de cultura LymphoGrow® (Cytogen), suplementado com soro fetal bovino, L-glutamina, o antibiótico Pen-Strep (penicilina-estreptomicina) e fitohemaglutinina, mitógeno responsável por estimular a mitose em linfócitos maduros. Os grupos CE e T receberam o extrato nas devidas concentrações e as culturas foram mantidas a 37 °C, em atmosfera úmida com 5% de CO₂. Após 24 horas de estimulação mitogênica, foi adicionado 0,02 mL de citocalasina B para promover o bloqueio da citocinese, totalizando 72 horas de cultivo celular.

4.7 PREPARAÇÃO DAS LÂMINAS

Ao término do cultivo, as amostras passaram por centrifugação a 1000 RPM durante 10 minutos, com posterior remoção do sobrenadante. O precipitado resultante foi homogeneizado e tratado com 7 mL de solução hipotônica de cloreto de potássio (4°C), promovendo o choque hipotônico e lise das hemácias, sendo então centrifugadas novamente. Após nova homogeneização, adicionou-se o fixador metanol:ácido acético (10:1), previamente diluído com solução de Ringer na proporção 1:1, até atingir 7 mL. As células foram centrifugadas e lavadas repetidamente com o fixador, mas dessa vez sem solução de Ringer, até a obtenção de uma suspensão transparente. As lâminas foram preparadas por gotejamento e deixadas para secar por 24 horas à temperatura ambiente. Na sequência, foram coradas com Giemsa a 5%.

4.8 ANÁLISE MICROSCÓPICA

A análise foi realizada em microscópio óptico (Leica DM500). Foram avaliadas

3000 células binucleadas viáveis por grupo experimental. Consideraram-se viáveis as células que apresentavam citoplasma bem definido, núcleos principais de tamanhos semelhantes e sem sobreposição, além de micronúcleos morfológicamente preservados, localizados no citoplasma linfocitário e sem se sobrepor aos núcleos principais, conforme os critérios estabelecidos pela IAEA (2011).

4.9 ESTIMATIVA DE DOSE

A estimativa da dose absorvida foi realizada com base na equação de curva de calibração recomendada pela Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA), conforme descrito no manual de dosimetria citogenética para situações de emergência radiológica (IAEA, 2011). A equação utilizada é:

$$Y = C + \alpha D + \beta D^2$$

Em que:

Y = frequência de micronúcleos

D = dose de radiação ionizante (Gy)

C = Frequência espontânea de alterações em células não expostas à radiação (*background*).

α = Coeficiente linear, que reflete os danos produzidos por eventos únicos de passagem de radiação.

β = Coeficiente quadrático, reflete a probabilidade de eventos duplos, onde dois danos independentes interagem na célula.

Os coeficientes da equação utilizados neste trabalho foram obtidos junto ao Laboratório de Dosimetria Biológica (LDB) do CRCN-NE determinados pela curva de calibração do trabalho de Mendes *et al.*, (2019), apropriada para estimativa de dose em exposições a radiação de baixa LET. Os valores empregados foram:

$$C = 0.0048 \pm 0.0009$$

$$\alpha = 0.0637 \pm 0.0045$$

$$\beta = 0.0141 \pm 0.0015$$

Com base na frequência de micronúcleos observada experimentalmente e os valores dos coeficientes, foi realizada a estimativa da dose absorvida utilizando o software *Dose Estimate* (Ainsbury EA and Lloyd DC, 2010), o qual possibilita a simulação automatizada da curva de calibração.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram inicialmente submetidos ao teste u de Papworth para verificar se a distribuição das células binucleadas com micronúcleos se ajustava ao padrão esperado da distribuição de Poisson. Essa análise permite identificar se os eventos ocorrem de maneira aleatória, como previsto teoricamente para danos citogenéticos induzidos por radiação. A estatística do teste u corresponde a uma unidade normalizada do índice de dispersão, a qual, em uma distribuição de Poisson ideal, apresenta valor próximo de 1. Considerando um intervalo de confiança de 95%, valores de u entre -1,96 e +1,96 indicam conformidade com a distribuição. Valores superiores a +1,96 sugerem sobredispersão significativa, enquanto valores inferiores a -1,96 indicam subdispersão significativa (IAEA, 2011).

Na sequência, aplicou-se a análise de variância (ANOVA) com o objetivo de identificar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimentais. Para comparar os efeitos entre as diferentes concentrações do extrato de *Ginkgo biloba* e as doses de radiação, utilizou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey, que possibilita determinar quais grupos diferem entre si. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) (Dardano, *et al.*, 2007; e Georgieva, *et al.*, 2013).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 2 se observa que a frequência de micronúcleos (Y) nas células binucleadas apresentou um aumento significativo após a exposição à radiação gama, bem como uma redução desse dano nas amostras tratadas com o extrato de *Ginkgo biloba*.

Tabela 2 – Frequência e distribuição de micronúcleos por grupo experimental.

Dose (Gy)	Grupo	Total Células	MN total	Y	1 MN	2 MN	3 MN	≥4 MN	u
0	Controle	3000	11	0,004	11	0	0	0	-0.135
0	CE 0,025	1700	9	0,005	9	0	0	0	-0.146
0	CE 0,05	3000	4	0,001	4	0	0	0	-0.045
2	I 2Gy	3000	575	0,192	454	50	7	0	2.157
2	T 0,025	3000	438	0,146	360	36	2	0	1.788
2	T 0,05	3000	451	0,150	367	39	2	0	1.922
4	I 4Gy	3000	1857	0,619	855	309	98	22	7.034
4	T 0,025	3000	1192	0,397	624	192	48	10	10.364
4	T 0,05	3000	1351	0,450	746	212	44	12	6.656

*Legenda: u: Teste u.

Fonte: Do autor, 2025.

Nos grupos controle (C) e controle do extrato (CE), as frequências de micronúcleos permaneceram dentro da faixa de referência descrita pela IAEA (2011) para culturas não irradiadas (0 a 40 MN em 1000 células), confirmando a ausência de citotoxicidade do extrato de *Ginkgo biloba* nas concentrações testadas (Tabela 2). Achados anteriores já haviam apontado a segurança dessas concentrações, como demonstrado por Silva (2023), por meio do ensaio de viabilidade celular (MTT). Esses achados reforçam que o extrato, quando administrado isoladamente, não induz aumento espontâneo de danos citogenéticos em linfócitos humanos *in vitro*.

Nos grupos irradiados sem tratamento (I), foi observada uma elevação acentuada na frequência de MN, com valores de 0,192 para a dose de 2 Gy e 0,619 para a dose de 4 Gy (Tabela 2). Esse aumento expressivo na frequência de micronúcleos (Y) reflete a ação genotóxica da radiação ionizante, que compromete a integridade cromossômica. A dose de 4 Gy, por exemplo, produziu um valor de Y

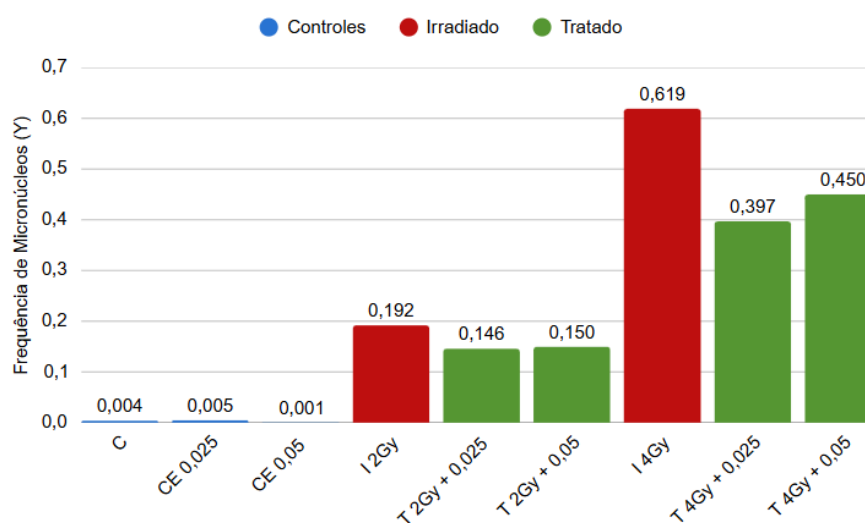
mais de três vezes superior ao da dose de 2 Gy, confirmando a relação dose-dependente entre exposição à radiação e intensidade dos danos citogenéticos. Esse padrão também é compatível com achados de Puerta-Ortiz *et al.* (2020), que destacam o aumento proporcional da instabilidade genômica em culturas irradiadas com doses crescentes de radiação gama.

No que se refere à análise da distribuição dos micronúcleos, o teste U de Papworth indicou que apenas os grupos tratados com o extrato na dose de 2 Gy, em ambas as concentrações, apresentaram valores próximos a 1, indicando conformidade com a distribuição de Poisson. Nos grupos controle (C e CE), observou-se subdispersão ($u < 1,96$), padrão típico frequentemente relatado para culturas não irradiadas, refletindo uma baixa frequência e distribuição homogênea de eventos. Já os grupos irradiados sem tratamento, tanto com 2 Gy quanto com 4 Gy, assim como os grupos tratados com o extrato após exposição a 4 Gy, em ambas as concentrações, apresentaram sobredispersão ($u > 1,96$), indicando agrupamento não aleatório dos danos citogenéticos (Tabela 2).

A presença de sobredispersão em alguns grupos experimentais é compatível com a natureza do ensaio de micronúcleo, que, por ser inespecífico para danos causados por radiação, detecta diferentes tipos de danos citogenéticos além dos diretamente associados à radiação ionizante. Isso o torna mais suscetível à variabilidade biológica e à heterogeneidade de resposta celular, favorecendo a ocorrência de agrupamento de eventos (IAEA, 2011).

Além dos dados tabulados, a Figura 14 ilustra graficamente a comparação das frequências de micronúcleos observadas entre os grupos controle, irradiados e tratados.

Figura 14 – Comparação das frequências de micronúcleos (Y) nos grupos experimentais.



Fonte: Do autor, 2025.

Nos grupos tratados com o extrato após a irradiação (T), observou-se uma redução significativa na frequência de micronúcleos. Para a dose de 2 Gy, os valores de Y foram reduzidos em 23,96% (0,025 µg/mL) e 21,88% (0,05 µg/mL) em relação ao grupo irradiado (I). Para a dose de 4 Gy, a redução foi de 35,86% e 27,29%, respectivamente (Figura 14).

Esses resultados indicam que o extrato de *Ginkgo biloba* exerceu um efeito radiomitigador efetivo, reduzindo a frequência de danos cromossômicos quando administrado após a exposição à radiação ionizante. Os mecanismos que sustentam essa ação radiomitigadora podem estar associados às propriedades multifuncionais dos flavonoides e terpenoides presentes no extrato, uma vez que diversos estudos experimentais apontam a atuação dos constituintes da *Ginkgo biloba* na regulação de vias inflamatórias, oxidativas e apoptóticas, fortemente ativadas em células irradiadas.

Zhou *et al.* (2016) demonstraram que tanto o ginkgolídeo B quanto a bilobalida inibem as vias TLR2/4 e NF-κB, reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para limitar a sinalização inflamatória exacerbada causada pela radiação. De forma complementar, Tsai *et al.* (2016) mostraram que o extrato EGb 761 pode inibir a via LOX-1/PKC-α/ERK em células endoteliais, diminuindo a expressão de moléculas de adesão inflamatória e metaloproteinases,

favorecendo a integridade tecidual.

No contexto do estresse oxidativo, estudos como os de Guidetti *et al.* (2001) e Okumus *et al.* (2011) indicam que o extrato aumenta a atividade de enzimas antioxidantes, como HO-1, SOD, reduzindo os níveis intracelulares de radicais livres e produtos de peroxidação lipídica, como o malondialdeído. Esse efeito antioxidante pode explicar a redução da frequência de micronúcleos, visto que esses danos estão fortemente associados à geração de ROS após a irradiação.

Adicionalmente, Di Meo *et al.* (2020) relataram efeitos antiapoptóticos do extrato, com regulação da via mitocondrial de apoptose e inibição da caspase-3, o que favorece a sobrevivência celular mesmo em estresse oxidativo. Esse conjunto de ações sinérgicas reforça a hipótese de que a *Ginkgo biloba* exerce proteção genômica por múltiplas vias, contribuindo para a redução de danos cromossômicos observados nos grupos tratados após a exposição à radiação.

Além da redução da frequência de MN, observou-se também uma diminuição na dose estimada e no percentual de dano nos grupos tratados com o extrato de *Ginkgo biloba*, em comparação aos grupos irradiados não tratados (Tabela 3).

Tabela 3 – Dose absorvida estimada e percentual de dano calculado para amostras tratadas com diferentes concentrações do extrato de *Ginkgo biloba*.

Dose (Gy)	Grupo	% de dano	Dose Estimada	SE
0	Controle	0.37%	0	0.002
0	CE 0,025	0.53%	0.008	0.003
0	CE 0,05	0.13%	0	0.001
2	I 2Gy	17.03%	2.025	0.016
2	T 0,025	13.27%	1.629	0.014
2	T 0,05	13.60%	1.668	0.014
4	I 4Gy	42.80%	4.717	0.031
4	T 0,025	29.13%	3.481	0.060
4	T 0,05	33.80%	3.799	0.026

*Legenda: **SE**: Erro padrão

Fonte: Dados do autor (2025).

Para a dose de 2 Gy, o grupo I apresentou dose estimada de 2,025 Gy e

17,03% de dano, enquanto os grupos tratados apresentaram doses estimadas de 1,629 Gy (0,025 µg/mL) e 1,668 Gy (0,05 µg/mL), com redução percentual do dano para 13,27% e 13,60%, respectivamente. Já na dose de 4 Gy, a dose estimada foi de 4,717 Gy no grupo irradiado, com 42,80% de dano, enquanto os grupos tratados apresentaram valores reduzidos de 3,481 Gy e 3,799 Gy, com 29,13% e 33,80% de dano, respectivamente (Tabela 3). Esses dados demonstram que o tratamento com o extrato reduziu a quantidade de danos cromossômicos observados, refletindo-se tanto na menor frequência de micronúcleos quanto na reavaliação da dose absorvida estimada com base no biomarcador.

A análise estatística inicial por ANOVA global não indicou diferenças significativas ao considerar simultaneamente todos os grupos experimentais. No entanto, o teste de comparações múltiplas de Tukey revelou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os grupos irradiados tratados e os grupos irradiados sem tratamento, evidenciando a eficácia do extrato como agente mitigador do dano radioinduzido.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo indicam que o extrato de *Ginkgo biloba* exerceu efeito radiomitigador significativo em linfócitos humanos *in vitro*, quando administrado duas horas após a exposição à radiação gama. A redução na frequência de micronúcleos nos grupos tratados, em comparação aos irradiados sem tratamento, foi estatisticamente significativa nas doses de 2 Gy e 4 Gy, demonstrando menor ocorrência de danos cromossômicos.

As análises complementares, como a estimativa da dose absorvida e o percentual de dano calculado a partir dos valores de micronúcleos, também refletiram essa redução, reforçando a capacidade do extrato de atenuar os efeitos citogenéticos da radiação.

Dessa forma, os dados sustentam a hipótese de que o extrato atua como um agente radiomitigador eficaz, com potencial de aplicação em contextos de exposição aguda à radiação.

Como continuidade desta investigação, seria pertinente ampliar o número de doadores, explorar diferentes intervalos entre irradiação e tratamento, e incluir outros biomarcadores de danos citogenéticos, com vistas a aprofundar os mecanismos de ação envolvidos e validar a aplicabilidade do extrato.

REFERÊNCIAS

AHLEMEYER, B.; KRIEGLSTEIN, J. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 60, n. 9, p. 1779–1792, 2003. DOI: 10.1007/s00018-003-3080-1.

AHMAD, M. *et al.* *Ginkgo biloba* affords dose-dependent protection against 6-hydroxydopamine-induced parkinsonism in rats: neurobehavioural, neurochemical and immunohistochemical evidences. **Journal of Neurochemistry**, v. 93, n. 1, p. 94-104, 2005. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03000.x .

AINSBURY EA AND LLOYD DC. Dose Estimation Software for Radiation Biodosimetry. **Health Physics**, Soc 98: 290-295, 2010.

ANDO, K. Chemical radioprotectors. *Gan No Rinsho*, v. 33, n. 13, p. 1679–1683, 1987.

AZZAM, E. I. *et al.* Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. **Cancer Letters**, v. 327, n. 1, p. 48-60, 2012. DOI: doi.org/10.1016/j.canlet.2011.12.012

BAEYENS, A. *et al.* Basic Concepts of Radiation Biology. In: BAATOUT, S. *et al* **Radiobiology Textbook**. Springer International. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-031-18810-7_2 .

BASTIANETTO, S. *et al.* The *Ginkgo biloba* Extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide-induced toxicity. **Journal of Neurochemistry**, v. 74, n. 6, p. 2268–2277, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0742268.x>.

BASTIANETTO, S. *et al.* The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. **The European journal of neuroscience**, v. 12, n. 6, p. 1882–1890, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00069.x>

BOATENG, I. D. Potentialities of Ginkgo extract on toxicants, toxins, and radiation: a critical review. **Food & Function**, 2022. Artigo eletrônico. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D2FO01298G>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos registrados no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://dados.gov.br/dados/conjuntos-dados/medicamentos-registrados-no-brasil>. Acesso em: 2 jul. 2025.

BRUNETON, J. Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales. 2. ed. Paris: Tec & Doc Lavoisier, 1991. Disponível em: <https://fr.scribd.com/document/692786863/Pharmacognosie-Phytochimie-Plantes-Medicinales-Jean-Bruneton-Texte>

BYUN, T. H.; JO, S. K.; LEE, S. S. Radioprotective effects of gallic acid in mice. **Mutat Res**, v. 593, n. 1-2, p. 64-72, 2006.

CALDIC MAGISTRAL. O que são radicais livres e como o estresse oxidativo afeta nosso organismo. Blog Magistral, 6 jul. 2020. Disponível em: <https://magistralbr.caldic.com/blog/o-que-sao-radicais-livres-e-como-o-estresse-oxidativo-afeta-nosso-organismo>. Acesso em: 24 jul. 2025.

CHRISTENSEN, D. M. *et al.* The critical role of medical management in radiological or nuclear incidents. **Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science**, v. 12, n. 2, p. 83-93, 2014.

CITRIN, D. *et al.* Radioprotectors and Mitigators of Radiation-Induced Normal Tissue Injury. **The Oncologist**, v.15, n. 4, p. 360–371, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-S104>

CRANE, P. R. An evolutionary and cultural biography of Ginkgo. *Plants, People, Planet*, v. 1, n. 1, p. 32–37, 2019. DOI: 10.1002/ppp3.7. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ppp3.7>.

CRANE, P. R. Ginkgo: the tree that time forgot. New Haven: Yale University Press, 2013.

DARDANO, T. A. **Bioestatística**. São Paulo: Livraria Varela, 2007.

DEFEUDIS, F. V.; PAPADOPOULOS, V.; DRIEU, K. Ginkgo biloba extracts and cancer: a research area in its infancy. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 17, n. 4, p. 405–417, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2003.00156.x>.

DI MEO, F. *et al.* Ginkgo biloba Prevents Oxidative Stress-Induced Apoptosis Blocking p53 Activation in Neuroblastoma Cells. **Antioxidants**, Basel, v. 9, n. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox9040279>.

DIAMOND, B. J. *et al.* Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 81, n. 5, p. 668–678, 2000. DOI: 10.1016/S0003-9993(00)90052-2.

DINIZ, E. C. Radiossensibilidade, radioterapia e potenciais biomarcadores. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 1, p. 197–205, 2022. DOI: 10.51891/rease.v8i1.3770. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/3770>. Acesso em: 11 jul. 2025.

DRIEU, K. Preparation and definition of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). **Presse Méd.** Paris, v. 15, n. 31, p. 1455–1457, 1986.

ECKERT, A. *et al.* Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by *Ginkgo biloba* extract EGb 761. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1056, n. 1, p. 474–485, 2005. DOI: 10.1196/annals.1352.023

FENECH, M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. **Nature Protocols**, , v. 2, n. 5, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.77>.

FENECH, M. The in vitro micronucleus technique. **Mutation Research**, v. 455, n. 1-2, p. 81-95, 2000.

GAJENDIRAN, R.; SETHI, N.; CHACKO, M. Evaluation of cytogenetic damage and DNA repair efficiency in smokers and non-smokers exposed to ionizing radiation. **Mutation Research**, v. 491, p. 1–12, 2001.

GEORGIEVA, M.; ZASHEVA, D.; GADJALOVA, I. Cytogenetic analysis of structural chromosomal aberrations and micronuclei in radiation-exposed workers. **Radiation Protection Dosimetry**, v. 157, n. 4, p. 471–478, 2013.

GRÉGOIRE, E., *et al.* Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry. **International Journal of Radiation Biology**, v. 94, n. 3, p. 248–258, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1427903>

GUIDETTI, A. M. *et al.* O impacto da exposição à radiação nos exames de imagem para o paciente: revisão de literatura. **CONNECTION LINE - REVISTA ELETRÔNICA DO UNIVAG**, n. 15, 2016. DOI: 10.18312/connectionline.v0i15.345. Disponível em: <https://www.periodicos.univag.com.br/index.php/CONNECTIONLINE/article/view/345> Acesso em: 11 jul. 2025.

GUIDETTI, C. *et al.* Prevention of neuronal cell damage induced by oxidative stress in-vitro: effect of different *Ginkgo biloba* extracts. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 53, n. 3, p. 387–392, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1211/0022357011775442>

GUO, J. *et al.* Overview and recent progress on the biosynthesis and regulation of flavonoids in *Ginkgo biloba* L. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 19, art. 14604, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms241914604>.

HALL, E. J.; GIACCIA, A. J. **Radiobiology for the Radiologist**. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

HARGITAI, R. *et al.* Oxidative Stress and Gene Expression Modifications Mediated by Extracellular Vesicles: An In Vivo Study of the Radiation-Induced Bystander Effect. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10020156>

HE, B. *et al.* Novel mechanisms for the synthesis of important secondary metabolites in *Ginkgo biloba* seed revealed by multi-omics data. **Frontiers in Plant Science**, v. 14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1196609>.

HOFER, M. *et al.* Two New Faces of Amifostine: Protector from DNA Damage in Normal Cells and Inhibitor of DNA Repair in Cancer Cells. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 7, 2016.

HSU, C.-L. *et al.* *Ginkgo biloba* extract confers protection from cigarette smoke extract-induced apoptosis in human lung endothelial cells: Role of heme oxygenase-1. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 22, n. 4, p. 286–296, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.02.003>.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. Lyon: IARC, 2012.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies**. Vienna: IAEA, 2011.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Medical Management of Radiation Injuries**. Safety Reports Series, n. 101. Vienna: IAEA, 2020.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students**. Vienna, 2010. Disponível em: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TCS-42_web.pdf. Acesso em: 11 jul. 2025.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Relative biological effectiveness in ion beam therapy**. Vienna, 2008. (Technical Reports Series, no. 461). Disponível em: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TRS_461_prn.pdf. Acesso em: 11 jul. 2025.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). Radiological protection in medicine. **Annals of the ICRP**, v. 46, n. 1, p. 1–64, 2017.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. **The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection**. ICRP Publication 103, ICRP, v. 37, 2007.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. **Use of dose quantities in radiological protection**. ICRP Publication 147, ICRP, v. 50, n. 1, 2021.

JANSEN, J. M. *et al.* Radiation sources: Types and suitability for dose delivery to tissues for sterilisation. In: Kennedy, J. F. *et al.* **Sterilisation of Tissues Using Ionising Radiations**. Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 2005. p. 79-103. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781855738386500049>.

JAY-GERIN, J-P. Fundamentals of Water Radiolysis. **Encyclopedia**, v. 5, n. 1, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/encyclopedia5010038>

KATZ, R. Biological effects of heavy ions from the standpoint of target theory. **Advances in Space Research**, v. 6, n. 11, p. 191-198, 1986. DOI: 10.1016/0273-1177(86)90292-9 .

KAWAMURA, K. *et al.* Potential relationship between the biological effects of low-dose irradiation and mitochondrial ROS production. **Journal of Radiation Research**, v. 59, p. 91 - 97, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jrr/rxx091>

KUDRIASHOV, V. B. Mechanisms of biological action of low-dose radiation. **Radiation Biology. Radioecology**, v. 48, n. 1, p. 5–18, 2008.

KURUBA, V.; GOLLAPALLI, P. Natural radioprotectors and their impact on cancer drug discovery. **Radiation Oncology Journal**, v. 36, n. 4, p. 265-275, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2018.00381>

LIN, Y. *et al.* The rise and global spread of Ginkgo biloba: historical cultivation and biogeographical transitions. **Journal of Ecology**, v. 110, n. 4, p. 1050–1062, 2022. DOI: 10.1111/1365-2745.13856. Disponível em: <https://besjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-2745.13856>.

MACIÀ I GARAU, M. *et al.* Radiobiology of the acute radiation syndrome. **Reports of Practical Oncology & Radiotherapy**, v. 16, n. 4, p. 123-130, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1507136711000666>

MACLEAN-FLETCHER, S.; POLLARD, T. D. Mechanism of action of cytochalasin B on actin. **Cell**, v. 20, n. 2, p. 329–341, 1980. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(80\)90619-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(80)90619-4) .

MAHADEVAN, S.; PARK, Y. Ginkgo biloba extract: biological, medicinal, and toxicological effects. **Journal of Environmental Science and Health Part C**, v. 26, n. 2, p. 222-258, 2008.

MENDES, M. E. *et al.* Comparative study of micronucleus assays and dicentric plus ring chromosomes for dose assessment in particular cases of partial-body exposure. **International Journal of Radiation Biology**, v. 95, n. 8, p. 1058–1071, 2019.

METTLER, F. A. *et al.* Instrumentation and Quality Control. In: METTLER, F. A. *et al.* **Essentials of Nuclear Medicine Imaging**. 6ª Edição. Philadelphia: W.B. Saunders, 2012. p. 23-69. DOI: 10.1016/B978-1-4557-0104-9.00002-0 .

MICKLEY, G. A. A review of radiation protectants with emphasis on their therapeutic potential and possible use as prophylactic agents. **Journal of Applied Toxicology**, v. 23, n. 2, p. 85–95, 2003.

MISHRA, K. N. *et al.* Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 106, p. 610–617, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.150>

MONTORO, A. *et al.* Radioprotectors, Radiomitigators, and Radiosensitizers. In: BAATOUT, S. **Radiobiology Textbook**. Springer International. 2023. p. 571–628. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-031-18810-7_11

MUN, G. I. *et al.* Pharmacology of natural radioprotectors. **Archives of Pharmacal Research**, v. 41, n. 11, p. 1033–1050, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1083-6>

NAGATA, T. *et al.* Ginkgo biloba connections with people and art across a thousand years. **Curtis's Botanical Magazine**, v. 30, n. 3, p. 239–260, 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/259344088_GINKGO_BILOBA_Connections_with_people_and_art_across_a_thousand_years.

NUNES, J. *et al.* Chromosomal instability and gene expression changes in human lymphocytes exposed to ionizing radiation. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 63, n. 1, p. 3-14, 2022.

OBRADOR, E. *et al.* Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice. **Biomedicines**. v. 8, n. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110461>

OKUMUS, S. *et al.* The effects of oral Ginkgo biloba supplementation on radiation-induced oxidative injury in the lens of rat. **Pharmacognosy Magazine**, v. 7, n. 26, p. 141–145, 2011. DOI: 10.4103/0973-1296.80673.

OKUNO, E. **Radioproteção e dosimetria: fundamentos**. São Paulo: Livraria da Física, 2013.

OMIDKHODA, S. F.; RAZAVI, B. M.; HOSSEINZADEH, H. Protective effects of Ginkgo biloba L. against natural toxins, chemical toxicities, and radiation: A comprehensive review. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 11, p. 2821–2840, nov. 2019. DOI: 10.1002/ptr.6469.

ÖZTÜRK, S.; SARI, A. Therapeutic Applications of Ginkgo biloba L. Tree: Systemic Review. **Journal of Literature Pharmacy Sciences**, v. 12, n. 1, p. 31–42, 2023. DOI: 10.5336/pharmsci.2022-91528. Disponível em: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-therapeutic-applications-of-ginkgo-biloba-l-tree-systemic-review-102757.html>

PUERTA-ORTIZ, J. A. *et al.* Efeitos biológicos de las radiaciones ionizantes. **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 27, p. 61–71, 2020. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:216526845> .

RAABE, O. G. **Ionizing Radiation Carcinogenesis**. 2012. DOI: 10.5772/32682

RAVIRAJ, J. *et al.* Radiosensitizers, radioprotectors, and radiation mitigators. **Indian Journal of Dental Research**, v. 25, n. 1, p. 83-90, 2014. DOI:10.4103/0970-9290.131142

REINDL, J. *et al.* Molecular Radiation Biology. In: BAATOUT, S. *et al* **Radiobiology Textbook**. Springer International. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-031-18810-7_3

ŠAMEC, D. *et al.* Biflavonoids: Important contributions to the health benefits of *Ginkgo biloba*. **L. Plants**, v. 11, n. 10, art. 1381, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants11101381>.

SANTOS, V. S. *Ginkgo biloba*. Uol Mundo Educação. Disponível em: <https://mundoeducacao.uol.com.br/saude-bem-estar/ginkgo-biloba.htm>. Acesso em: 24 jul. 2025.

SENER, G. *et al.* Ginkgo biloba extract protects against ionizing radiation-induced oxidative organ damage in rats. **Pharmacological Research**, v. 53, n. 3, p. 241–252, mar. 2006. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.11.006.

SHUKLA, P. K. *et al.* Radioprotective effect of natural products: a review. **International Journal of Research in Pharmacy and Science**, v. 6, n. 1, p. 20-27, 2016.

SILVA, J. C. G. Estudo da propriedade radioprotetora in vitro do extrato de Ginkgo biloba através da análise citogenética de linfócitos humanos do sangue periférico irradiado. 2023. **Dissertação (Mestrado em Morfotecnologia) – Universidade Federal de Pernambuco**, Recife, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/58622>.

SINGH, B. *et al.* Biology and Chemistry of *Ginkgo Biloba*. **Fitoterapia**, v. 79, n. 6, p. 401–418, 2008. DOI:10.1016/j.fitote.2008.05.007.

SINGH, M. *et al.* Radioprotective efficacy of *Ginkgo biloba* extract against ionizing radiation induced genotoxicity and oxidative stress in human lymphocytes. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 76, p. 103348, 2020.

SINGH, V. K. *et al.* Medical Countermeasures for Radiation Exposure and Related Injuries: Characterization of Medicines, FDA-Approval Status and Inclusion into the Strategic National Stockpile. **Health Physics**, v. 108, n. 6, p. 607-630, 2015. DOI:10.1097/HP.0000000000000279

SINGH, V. K.; SEED, T. M. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome. **Current Drug Targets**, v. 18, n. 11, p. 1077–1090, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1666104>

SIQUEIRA, W. N. *et al.* Radioprotective effect of flavonoid quercetin on human lymphocytic cells. 2017

SMITH, J. V. *et al.* Anti-apoptotic properties of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in differentiated PC12 cells. **Cellular and molecular biology**, v. 48, n. 6, p. 699–707, 2002.

SMITH, T. A. *et al.* Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. **Journal of Translational Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-18, 2017.

SOUSA, M. P. *et al.* Efeitos biológicos da radiação e radioproteção: uma revisão sistemática. **Revista Agrária Acadêmica**, v. 3, n. 5, 2020. Disponível em: <https://agrariacad.com/wp-content/uploads/2020/09/Rev-Agr-Acad-v3-n5-2020-p71-81-Efeitos-biologicos-da-radiacao-e-radioprotecao-uma-revisao-sistematica.pdf>

TAUHATA, L. *et al.* **Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos**. 10ª revisão abril/ - Rio de Janeiro: IRD/CNEN, 2014.

TSAL, K. L. *et al.* *Ginkgo biloba* extract inhibits oxidized low-density lipoprotein (oxLDL)-induced matrix metalloproteinase activation by the modulation of the lectin-like oxLDL receptor 1-regulated signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells. **Journal of Vascular Surgery**, v. 63, n. 1, p. 204–215, 2016. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.05.098.

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). UNSCEAR 2020/2021 Report Volume I: Sources, effects and risks of ionizing radiation. Report to the General Assembly with Scientific Annex A: Evaluation of medical exposure to ionizing radiation. New York: United Nations, 2021. ISBN 978-92-1-139206-7.

UNITED STATES. **Food and Drug Administration**. Product development under the animal rule: Guidance for industry. Silver Spring: FDA, 2002. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/88625/download>.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. **Radiações e seu uso na medicina**. Departamento de Física – Programa de Ensino de Energia Nuclear. Disponível em: http://penta3.ufrgs.br/fisica/energia/Energia_nuclear/radiaes_e_seu_uso_na_medicina.html. Acesso em: 31 jul. 2025.

WANG, Q. *et al.* Research progress on the types, functions, biosynthesis, and metabolic regulation of ginkgo terpenoids. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 212, art. 108754, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2024.108754>.

WARREN, S. Effects of radiation on normal tissues. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 30, n. 6, p. 350-355, 1980. DOI: 10.3322/canjclin.30.6.350 .

WATT, D. E. *et al.* Physical quantification of the biological effectiveness of ionizing radiations. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 38, n. 4, p. 501-520, 1990. DOI: 10.1002/qua.560380402 .

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Manual for the establishment of a national biodosimetry laboratory**. Geneva: WHO, 2016.

WILLIAMS, J. P. *et al.* Animal models for medical countermeasures to radiation exposure. **Radiation Research**, v. 169, n. 1, p. 1-12, 2008.

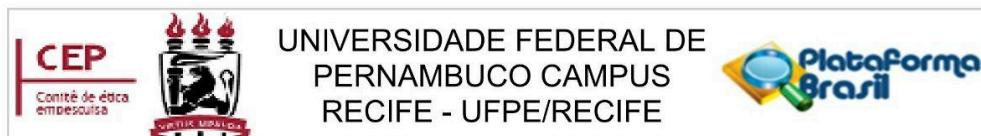
YOSHIKAWA, T. *et al.* *Ginkgo biloba* leaf extract: review of biological actions and clinical applications. **Antioxidants & redox signaling**, v. 1, n. 4, p. 469–480, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/ars.1999.1.4-469> .

ZHOU, Y. *et al.* Ginkgolides and bilobalide protect BV2 microglia cells against OGD/reoxygenation injury by inhibiting TLR2/4 signaling pathways. **Cell Stress and Chaperones**, v. 21, n. 6, p. 1037-1053, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12192-016-0728-y> .

ANEXOS

ANEXO A

Cópia do parecer do Comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL RADIOPROTETOR DO EXTRATO DE ESPÉCIMES MEDICINAIS POR MEIO DE ENSAIOS CITOGENÉTICOS EM LINFÓCITOS DO SANGUE PERIFÉRICO

Pesquisador: Fabiana Farias de Lima Guimarães

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 77151723.6.0000.5208

Instituição Proponente: COMISSAO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

Patrocinador Principal: COMISSAO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.702.069

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa básica com fins de produção científica, que visa investigar o uso de radioprotetores em proteção radiológica diante do crescente uso das radiações ionizantes em diversos setores da sociedade, e dos riscos de acidentes nucleares e outras exposições. O projeto visa investigar radioprotetores naturais, como de espécies de Allium cepa, Ginkgo biloba, Punica granatum e Schinus terenbinthifolia, na formação de danos cromossômicos induzidos pelas radiações, a exemplo dos dicêntricos e dos micronúcleos em linfócitos.

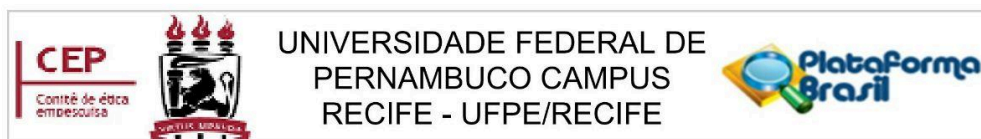
Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é avaliar a atividade radioprotetora do extrato de Allium cepa, Ginkgo biloba, Punica granatum e Schinus terenbinthifolia, em linfócitos do sangue periférico humano irradiados in vitro e não irradiados, e comparar as alterações citogenéticas induzidas por diferentes doses de radiação ionizantes em ambas as amostras, para avaliar se estes extratos (ou quais deles) são radioprotetores e protegem os cromossomos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco algum de exposição a agentes radioativos ou às radiações ionizantes. Os benefícios diretos são os dados, caso os voluntários assim desejem, de tomarem

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.702.069

conhecimentos de suas amostras, e os indiretos são os estudos que possam identificar substâncias protetoras das radiações ionizantes. Os riscos são qualquer constrangimento com questionários, ou os inerentes às coletas de sangue por punção venosa, como o surgimento de hematomas. Mas é informado que as coletas serão realizadas por pessoas qualificadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para busca de radioprotetores naturais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram seguidas as recomendações do CEP, tanto em carta de resposta quanto em tarja amarela no corpo dos documentos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO, com autorização para iniciar a coleta de dados. Conforme as instruções do Sistema CEP/CONEP, ao término desta pesquisa, o pesquisador tem o dever e a responsabilidade de garantir uma devolutiva acessível e compreensível acerca dos resultados encontrados por meio da coleta de dados a todos os voluntários que participaram deste estudo, uma vez que esses indivíduos têm o direito de tomar conhecimento sobre a aplicabilidade e o desfecho da pesquisa da qual participaram.

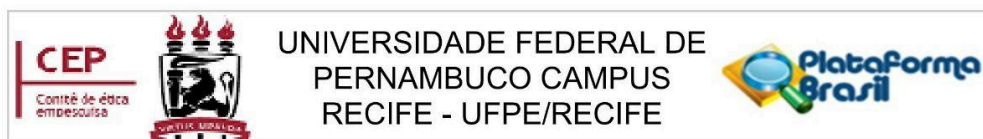
Informamos que a aprovação definitiva do projeto só será dada após o envio da NOTIFICAÇÃO COM O RELATÓRIO FINAL da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final disponível em www.ufpe.br/cep para enviá-lo via Notificação de Relatório Final, pela Plataforma Brasil. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado. Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada com a devida justificativa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

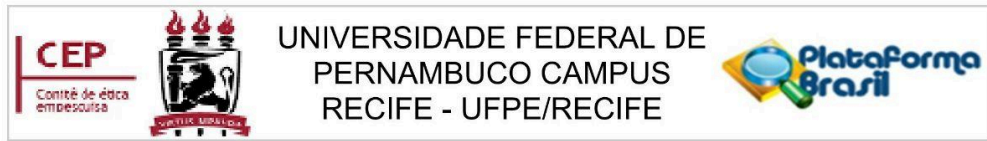
Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.702.069

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2261286.pdf	30/01/2024 09:38:42		Aceito
Outros	Carta_de_resposta_pendenciasassinado.pdf	30/01/2024 09:33:02	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Confidencialidadeassinado.pdf	30/01/2024 09:32:18	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo_corrigido_marcado.pdf	30/01/2024 09:31:15	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2261286.pdf	11/12/2023 10:36:34		Recusado
Outros	LattesCaioVictor.pdf	11/12/2023 10:32:58	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesThiagoNapoleao.pdf	11/12/2023 09:30:43	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesRonaldMendes.pdf	11/12/2023 09:19:39	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesLarissaVitoria.pdf	11/12/2023 09:17:47	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesJulioCesar.pdf	11/12/2023 09:16:53	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesEvelinMirelle.pdf	11/12/2023 09:16:06	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesEduardaSantos.pdf	11/12/2023 09:15:37	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesAnaMelo.pdf	11/12/2023 09:14:15	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesRaquelCordeiro.pdf	11/12/2023 09:13:46	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	11/12/2023 09:13:07	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesLaisMelo.pdf	11/12/2023 09:06:59	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesSuyHwang.pdf	11/12/2023 09:06:09	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesMarianaMendes.pdf	11/12/2023 09:05:48	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Outros	LattesFabianaLima.pdf	11/12/2023 09:05:27	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_maiores18anos.pdf	11/12/2023 08:59:57	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_maiores18anos.pdf	11/12/2023 08:59:57	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Recusado

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.702.069

Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaAnuenciaCRCN.pdf	11/12/2023 08:59:23	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.pdf	11/12/2023 08:58:52	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.pdf	11/12/2023 08:58:52	Fabiana Farias de Lima Guimarães	Recusado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 14 de Março de 2024

Assinado por:
VÂNIA PINHEIRO RAMOS
(Coordenador(a))

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br

ANEXO B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa Implantação do protocolo combinado no CRCN-NE para triagem e estimativa de dose absorvida em casos de acidentes radiológicos, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Fabiana Farias de Lima Guimarães, Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste, Av. Professor Luiz Freire, 200, CDU, 50730-120, Recife/PE - Fone: (81) 3797-8014/ Email: fabiana.farias@cnen.gov.br.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Raquel Cordeiro de Oliveira, telefone para contato: (81) 979038111 e e-mail: raquel.cordeiro0@gmail.com; Suy Ferreira Hwang, telefone para contato: (81) 3797-8050 e e-mail: suy.hwang@cnen.gov.br, e Mariana Esposito Mendes, telefone para contato: (81) 3797-8021 e e-mail: mariespositomendes@gmail.com.

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

O (a) senhor (a) estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- **Descrição da pesquisa e esclarecimento da participação:** O presente estudo tem o objetivo de avaliar a atividade radioprotetora do extrato de plantas medicinais, em linfócitos humanos do sangue periférico cultivados, comparando a frequência de alterações citogenéticas em diferentes doses absorvidas de radiação gama. Tal pesquisa é necessária, pois, diariamente, sejam por motivos médicos ou ocupacionais, a população é cada vez mais exposta às radiações, sendo necessário um estudo mais aprofundado que forneça mecanismos de radioproteção aos indivíduos. Sua participação nessa pesquisa consistirá em fornecer 4 amostras de sangue (10 ml) em diferentes meses que serão coletadas por simples punção venosa em tubos de vacutainers contendo heparina, após assinatura deste termo. Seu material será usado exclusivamente para efeito desta pesquisa e a pesquisa não está avaliando o seu estado de saúde. Serão utilizadas as amostras do seu sangue para expor fora do corpo à radiação e assim avaliar as alterações cromossômicas que acontecem nelas devido a estas exposições. O(a) Sr(a). também responderá um questionário para verificação do seu estado geral de saúde, apontando se nos últimos seis meses antes da coleta houve alguma exposição à radiação terapêutica ou raios X diagnóstico; aplicação de vacinas; ou consumo de drogas ilícitas. Essas informações são necessárias, pois os fatores citados podem alterar os resultados.
- **RISCOS:** Os riscos inerentes à sua participação podem ser: (1) o constrangimento em não saber ou não querer responder a algum item do questionário, caso sua amostra irá contribuir para a elaboração das curvas de calibração dose-resposta; (2) durante a coleta, que obedecerá aos requisitos de segurança e assepsia, você poderá sentir uma ardência local e, eventualmente, após coleta, poderá se formar um hematoma, que desaparecerá em poucos dias. Esses riscos podem ser minimizados (1), realizando o questionário de forma individual e privada; e (2) utilizando compressa de gelo logo após a coleta. Ressaltamos que, em momento algum, o(a) senhor(a) será exposto(a) a quaisquer fontes radioativas
- **BENEFÍCIOS diretos/indiretos** para os voluntários: O seu benefício é que será dada a opção de se fornecer a informação quanto aos níveis espontâneos das alterações cromossômicas que o Sr(a) possui.

Essa informação poderá ser enviada pós-análise aos doadores, se assim desejar, por meio de um documento/carta padrão via correio ou e-mail. No caso dos benefícios indiretos, destacamos o potencial uso dos extratos estudados como radioprotetores, fornecendo um meio seguro para proteção em casos de acidentes radiológicos e exposições programadas à radiação.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo sob a responsabilidade da pesquisadora Fabiana Farias de Lima Guimarães, no endereço acima informado pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa. Da mesma forma, as culturas das células provenientes de suas amostras de sangue ficarão armazenadas em freezer no laboratório sob a responsabilidade da pesquisadora principal no endereço da instituição e serão destruídas ao final desta pesquisa. Vale ressaltar que, mesmo estando sob a responsabilidade da pesquisadora principal, o Sr (a) é o proprietário(a) de suas próprias amostras e será avisado no momento de serem destruídas.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, o (a) senhor (a) poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br.**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Implantação do protocolo combinado no CRCN-NE para triagem e estimativa de dose absorvida em casos de acidentes radiológicos” como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão
digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

ANEXO C

Modelo do questionário para seleção de doadores

Modelo do Questionário de Seleção de Doadores

I - DADOS PESSOAIS

1.2 N° do Voluntário: _____

1.3 Sexo: M [0] F [1] 1.4 Data de Nascimento ____/____/____ 1.5 Data de hoje ____/____/____

1.6 Estado civil:

Solteiro[0]; Casado[1]; Viúvo[2]; Divorciado[3]; Separado[4];
Outros [5]

1.7 Cargo: _____ Função: _____

1.8 Grau de Instrução (escolaridade):

- [1] não estudou / Primário Incompleto
- [2] primário Completo / Ginásial Incompleto
- [3] ginásio Completo / Colegial Incompleto
- [4] colegial Completo / Superior Incompleto
- [5] superior Completo / Pós-Graduação Incompleta
- [6] pós-Graduação Completa

1.9 Indique nos espaços abaixo a **QUANTIDADE** de itens que existem em sua residência:

Quantos	Quantos	Quantos
[] automóvel	[] rádio	[] máquina de lavar roupa
[] banheiro	[] videocassete	[] empregada mensalista
[] aspirador de pó	[] geladeira	[] TV em cores

Total de Pessoas na Família: []

II - INDICADORES GERAIS DE SAÚDE

2.1 Com relação ao fumo, marque a resposta apropriada para o seu caso:

- | | |
|---|--|
| [1] nunca fumei | [5] fumo de dez a vinte cigarros por dia |
| [2] parei de fumar há mais de dois anos | [6] fumo mais que vinte cigarros por dia |
| [3] parei de fumar a menos de dois anos | [7] só fumo charuto ou cachimbo |
| [4] fumo menos de dez cigarros por dia | |

2.2 Quantos "drinques" você toma **POR SEMANA**: (um drinque = 1/2 garrafa de cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado)

- | | | | |
|--------------|----------------------|-------------------|--------------------|
| [1] nenhum | [2] menos que três | [3] cinco a dez | [4] mais que dez |
|--------------|----------------------|-------------------|--------------------|

2.3 Com que frequência você consegue dormir "bem" (7 - 8 horas por noite):

- [1] sempre [3] tenho dificuldade para dormir "bem"
 [2] maioria das vezes [4] raramente consigo dormir "bem"

2.4 Você acorda descansado?

- [1] sim [2] não

2.5 No final da jornada de trabalho você se sente (física e mentalmente)?

- [1] bem [2] cansado [3] pouco cansado

2.6 Você está satisfeito com o seu peso?

- [1] sim [2] não (gostaria de aumentar) [3] não (gostaria de diminuir)

III - ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL

Para cada questão, responda somente UMA alternativa.

ATIVIDADES OCUPACIONAIS DIÁRIAS

3.1 Eu geralmente vou e volto do trabalho caminhando ou de bicicleta (pelo menos 800 metros cada percurso):

- [1] sim [2] não

3.2 Eu geralmente vou e volto do trabalho de carro: [1] sim [2] não

3.3 Eu geralmente uso escadas ao invés do elevador: [1] sim [2] não

3.4 Minhas atividades físicas diárias podem ser descritas como:

[1] Passo a maior parte do tempo sentado(a) e, quando muito, caminho de um lugar próximo para o outro.

[2] Na maior parte do dia realizo atividades físicas moderadas, como caminhar rápido, executar tarefas que requerem movimentação.

[3] Diariamente executo atividades físicas intensas por várias horas (trabalho pesado, como jardinagem, construção, limpeza, transporte de cargas, esportes, etc...)

IV - QUESTIONÁRIO DE SAÚDE FÍSICA

4.1 Como você classificaria seu estado de saúde atual?

Ruim	1	Regular	2	Bom	3	Excelente	4
------	---	---------	---	-----	---	-----------	---

4.2 Queixa Principal: _____ []

Antecedentes Pessoais:

	nunca	Já sofreu antes	sofre atual- mente	Desde há ANOS / MESES	Sob Tratamento SIM NÃO
--	-------	-----------------------	--------------------------	---------------------------------	-------------------------------

4.6 Gastrite/Ulcera	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.7 Bronquite/Asma	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.9 Dor no peito aos esforços	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.10 Infarto/Revascularização/Angioplastia	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.11 Hipertensão	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.12 AVC (derrame)	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.13 DST - Dça. sexualmente transmissível	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.14 Infecções urinárias de repetição	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.16 Incontinência urinária	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.20 Dores ou rigidez articulares	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.21 Diabetes mellitus	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.22 Alergias	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.23 Convulsões	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.24 Depressão	0	1	2	<u> a m</u>	3	4
4.25 Câncer	0	1	2	<u> a m</u>	3	4

7.27 Cáries a tratar ? Sim [1] Não [2]

7.28 História Familiar:

Possui na família PAI, MÃE ou IRMÃOS que apresentam ou apresentaram:

[1] Angina, Infarto ou morte súbita antes dos 50 anos []

[2] Angina, Infarto ou morte súbita após os 50 anos [] [3] Diabetes []

[4] Pressão alta ou AVC [] [5] Não sabe [6]

Nenhum

[7]Outros:_____

O Sr^o(a) foi submetido a qualquer procedimento envolvendo o uso de radiação nos últimos seis meses? Sim [1] Não [2]

O Sr^o(a) recebeu qualquer tipo de vacinação nos últimos seis meses? Sim [1] Não [2]
Qual? _____

V - QUESTIONÁRIO DE ESTRESSE FISIOLÓGICO

Os sintomas físicos do estresse são excelentes indicadores numa avaliação. O seguinte questionário nos ajudará a ter uma idéia da severidade do estresse que você está experimentando na sua vida diária, gerando alterações no funcionamento normal de seu organismo. Responda cada número entre 0 e 5, usando a escala abaixo:

0 = nunca 1 = uma a 2 vezes ao ano

2 = quase todos os meses 3 = quase todas as semanas

4 = uma ou mais vezes por semana 5 = diariamente

SINTOMAS CARDIOVASCULAR	SINTOMAS DA PELE
____ taquicardia	____ acne
____ batidas vigorosas e descompassadas do coração	____ caspa
____ mãos suadas e frias	____ transpiração
____ dores ou pontadas na cabeça	____ ressecamento excessivo da pele ou cabelo
SINTOMAS RESPIRATÓRIOS	SINTOMAS IMUNOLÓGICOS
____ respiração rápida ou irregular, ou curta	____ coceira/ardência
____ falta de ar	____ resfriado
____ ataque de asma	____ gripes fortes
____ dificuldade de falar, por pouco controle da respiração	____ rachaduras na pele
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS	SINTOMAS METABÓLICOS
____ indisposição estomacal, náuseas e vômitos	____ aumento do apetite
____ constipação	____ aumento da ansiedade por fumo e doces
____ diarreia	____ preocupação generalizada e dificuldade para dormir
____ dor abdominal aguda	
SINTOMAS MUSCULARES	
____ dor de cabeça (dor contínua)	
____ tremores musculares e das mãos	
____ artrites	