



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOFÍSICA E RADIOBIOLOGIA

LUÍS FELIPE SANT'ANNA DE SOUZA

**ANÁLISE DO POTENCIAL RADIOPROTETOR E GENOTÓXICO DO
ÁCIDO GÁLICO**

RECIFE

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOFÍSICA E RADIOBIOLOGIA

LUÍS FELIPE SANT'ANNA DE SOUZA

**ANÁLISE DO POTENCIAL RADIOPROTETOR E GENOTÓXICO DO
ÁCIDO GÁLICO**

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: Ana Maria Mendonça de
Albuquerque Melo

RECIFE

2025

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

Souza, Luís Felipe Sant'anna de.

Análise do potencial radioprotetor e genotóxico do ácido gálico / Luís Felipe Sant'anna de Souza. - Recife, 2025.

44 : il., tab.

Orientador(a): Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo

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

Inclui referências, anexos.

1. Radiação. 2. Radioprotetor. 3. Ácido Gálico. I. Melo, Ana Maria Mendonça de Albuquerque. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

LUÍS FELIPE SANT'ANNA DE SOUZA

ANÁLISE DO POTENCIAL RADIOPROTETOR E GENOTÓXICO DO ÁCIDO GÁLICO

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: 21/10/2025

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^a. Dra. Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Dewson Rocha
Instituição/ Departamento

Prof. Dr. José Luis Ferreira de Sá
Instituição/ Departamento

Dedico este trabalho aos meus familiares e amigos que de qualquer forma contribuíram na minha formação e me apoiaram nesses anos de graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Prof^a Dra. Ana Maria Mendonça pela indispensável contribuição para minha formação como pesquisador e agradeço pela confiança a mim durante esses anos em que fui orientado.

Ao Dr. Dewson Rocha pela paciência de ensinar inúmeras técnicas e habilidades nesses anos no departamento, além de ser um grande companheiro.

À Dra. Maíra, por sempre se oferecer para ajudar tanto nos experimentos realizados quanto na escrita dos textos, muito obrigado por toda a sua ajuda.

Agradeço a todos os integrantes do laboratório de Radiobiologia, que me receberam de braços abertos desde o meu primeiro dia.

Em especial para meus pais, Clarissa e Mauro, por terem feito de tudo e mais um pouco por mim, sem eles eu não teria feito metade das minhas conquistas.

À minha irmã, Letícia, por sempre estar disposta a me escutar independente do que eu falo.

Ao meu amor, Laura, que me acompanhou de perto desde a entrada da faculdade me ajudando e sendo compreensiva, sendo essencial para meu desenvolvimento pessoal e acadêmico.

Também agradeço a todas as pessoas que deixaram sua marca na minha vida, vocês foram e são imperativos para a construção do Luís, do Lulu, do Sant'Anna, de todas as minhas faces, muito obrigado.

Por fim, agradeço ao CNPQ pelo financiamento da pesquisa, possibilitando a realização deste trabalho.

*"Gone now are the old times
Forgotten, time to hold on the railing
The Rubick's Cube isn't solving for us
Old friends, long forgotten
They all wait at the bottom of
The ocean now has swallowed
The only thing that's left is us
So pardon the silence that you're
hearing
Is turnin' into a deafening
Painful, shameful roar."*

The Strokes, 2025

SANT'ANNA, Luís Felipe. **Análise do Potencial Radioprotetor e Genotóxico do Ácido Gálico**. 2025. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

Após a descoberta dos Raios X em 1895, a exposição humana às radiações ionizantes aumentou gradativamente em vários âmbitos da vida moderna, como na medicina, agricultura e indústria. No entanto, mesmo com os avanços tecnológicos, a radiação ionizante é capaz de gerar efeitos biológicos adversos no corpo humano, incluindo a quebra do DNA, morte celular, mutações e aumento na incidência de neoplasias. Substâncias capazes de reduzir os danos radioinduzidos são chamadas de radiomoduladores. Diferentes substâncias são estudadas e, dentre elas, o ácido gálico vem recebendo destaque, pois apresenta atividade antioxidante natural, sendo amplamente encontrado em diversas frutas, folhas e vegetais. Esta característica o torna um candidato promissor como agente radioprotetor, atuando na defesa celular contra as espécies reativas de oxigênio (EROs) produzidas pela radiação ionizante. Com o objetivo de avaliar o potencial radioprotetor e genotóxico do ácido gálico, foi realizado o ensaio cometa em células mononucleadas do sangue periférico (PBMC) humanas não irradiadas e irradiadas por raios gama (2,5 e 4 Gy) na presença de diferentes concentrações do ácido gálico (0, 300, 600 e 1200 µg/mL). A partir da análise dos danos ao DNA e do cálculo do Índice Dano (ID), os resultados obtidos demonstraram que o ácido gálico não apresentou genotoxicidade nas concentrações testadas, como também demonstraram ação radioprotetora frente aos danos ao DNA dos PBMC expostos à radiação nas doses de 2,5 e 4 Gy. Sendo a maior concentração (1200 µg/mL) a que manifestou atividade protetora significativa.

Palavras-chave: Radiação; Radioprotetor; Ácido gálico.

SANT'ANNA, Luís Felipe. **Analysis of the Radioprotective and Genotoxic Potential of Gallic Acid**. 2025. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Following the discovery of X-rays in 1895, human exposure to ionizing radiation gradually increased in various areas of modern life, such as medicine, agriculture, and industry. However, even with technological advancements, ionizing radiation is capable of generating adverse biological effects in the human body, including DNA breakage, cell death, mutations, and an increased incidence of neoplasms. Substances capable of reducing radioinduced damage are called radiomodulators. Different substances are studied, and among them, gallic acid has been gaining prominence because it presents natural antioxidant activity, being widely found in various fruits, leaves, and vegetables. This characteristic makes it a promising candidate as a radioprotective agent, acting in cellular defense against the reactive oxygen species (ROS) produced by ionizing radiation. With the objective of evaluating the radioprotective and genotoxic potential of gallic acid, the comet assay was performed on non-irradiated and gamma-ray irradiated (2,5 and 4 Gy) human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in the presence of different concentrations of gallic acid (0, 300, 600, and 1200 µg/mL). Based on the analysis of DNA damage and the calculation of the Damage Index (DI), the results obtained demonstrated that gallic acid did not exhibit genotoxicity at the tested concentrations, and also showed radioprotective action against DNA damage in PBMCs exposed to radiation at doses of 2.5 and 4 Gy. The highest concentration (1200 µg/mL) was the one that manifested significant protective activity.

Key words: Radiation; Radioprotector; Gallic acid

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Espectro de energia eletromagnética.	13
Figura 2 - Decaimento nuclear do urânio-238.	14
Figura 3 - Diferença entre baixo LET e alto LET.	15
Figura 4 - Efeito direto e indireto da radiação.	16
Figura 5 - Estrutura da amifostina.	18
Figura 6 - Estrutura do ácido gálico.	19
Figura 7 - Estrutura da interleucina 12.	20
Figura 8 - Formação de cromossomos aberrantes.	22
Figura 9 - Graus de dano ao DNA em PBMCs.	23
Figura 10 - Centrifuga Daiki 80-2B.	25
Figura 11 - Composição do sangue após centrifugação com ficoll.	26
Figura 12 - Fonte CO-60 GammaCell.	27
Figura 13 - Cuba de Eletroforese.	28
Figura 14 - Microscópio de Fluorescência.	29
Figura 15 - Avaliação Visual de Dano dos grupos não irradiados.	31
Figura 16 - Avaliação Visual de Dano na dose de 2,5 Gy.	32
Figura 17 - Avaliação Visual de Dano na dose de 4 Gy.	33
Figura 18 - Porcentagem de cada tipo de dano às PBMC.	34
Figura 19 - Tabela com ID e frequência de dano (%) de todos os grupos.	34

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1. Radiações	13
2.2. Radiomodificadores	16
2.3. Ácido gálico	18
2.4. Biodosimetria e técnicas de análise de genotoxicidade	21
3. OBJETIVOS	24
3.1. Objetivos gerais	24
3.1. Objetivos específicos	24
4. METODOLOGIA	25
4.1. Obtenção das PBMC	25
4.2. Citotoxicidade das PBMC	26
4.3. Exposição das PBMC ao ácido gálico	27
4.4. Irradiação das amostras	27
4.5. Ensaio cometa	28
4.6. Análise estatística	29
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1. Genotoxicidade do ácido gálico	30
5.2. Radioproteção das PBMC expostas	31
6. CONCLUSÃO	35
7. REFERÊNCIAS	36
Anexo A	43

1. INTRODUÇÃO

A radiação é uma forma de energia em movimento liberada no meio que pode interagir com a matéria. Existem duas formas de caracterizar essa energia, na forma de partículas carregadas ou não carregadas e na forma de ondas eletromagnéticas. A radiação corpuscular é constituída de partículas, como as partículas alfa, e sempre consegue interagir com a matéria, depositando a sua energia, enquanto a eletromagnética, como raios UV ou a própria luz visível, podem atravessar a matéria sem interagir com a mesma (Okuno, 2018; Omer, 2021). O contato humano com a radiação é mais comum do que muitas pessoas pensam, já que a radiação está presente na medicina, no ambiente ou na cozinha, na forma de raios-x, raios solares e microondas, respectivamente. Adicionalmente, com o aumento de usos da radiação no âmbito civil ou militar, existe um aumento no descarte de resíduos nucleares, assim facilitando a presença de materiais radioativos no meio ambiente (Nunomura et al., 2022; Talapko, 2024).

Além da classificação acima sobre as radiações, existe outra divisão entre os tipos de radiações, as ionizantes e não ionizantes. As radiações não ionizantes, não são capazes de interagir com a matéria, enquanto as radiações ionizantes, possuem maior energia, são capazes de liberar sua alta energia e quebrar ligações químicas e retirar elétrons da sua órbita (Nouailhetas et al., 2021; Acevedo-Del-Castillo et al., 2021). Essa interação mais profunda com a matéria consegue atingir os tecidos humanos, causando quebra na fita de DNA celular a partir do dano direto ou pode ocorrer indiretamente pela ação de radicais livres gerados. Esses danos podem levar a consequências preocupantes à saúde humana, como aumento da chance de transformação neoplásica da célula, mutações e morte celular (Helm; Rudel, 2020; Santiago et al, 2022).

Com a intenção de diminuir as consequências da exposição humana às radiações ionizantes, as substâncias radiomodificadoras são de extrema importância, visto que elas têm a capacidade de reduzir o dano gerado pela radiação ou auxiliar os mecanismos de reparo tecidual, respectivamente chamados de radioprotetores, utilizados antes do contato com a radiação, e radiomitigadores, usados após o contato com as radiações (Shivappa, Bernhardt, 2022;

Kazmierska-Grebowska et al., 2025).

Os radiomodificadores mais utilizados são os chamados radiomodificadores sintéticos, que atuam bem na proteção celular, mas tem seu uso restrito por causa da sua grande toxicidade a células humanas, por isso, tem sido feita a procura por radiomodificadores naturais, que conseguem ter o efeito desejado, porém com menor toxicidade ao corpo (Stasiłowicz-krzemień et al., 2024; Zhang et al., 2023).

O ácido gálico apresenta-se como uma molécula promissora com potencial radiomodificadora, essa molécula é um composto fenólico que pertence a classe dos taninos hidrolisáveis e é encontrado em nozes, frutas e ervas medicinais. De acordo com a literatura, o ácido gálico possui ação antioxidante, atuando na diminuição da produção e ação de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que reforça a importância da sua utilização como substância radiomodificadora (Zhao et al., 2024; Santiago et al., 2022; Bai et al., 2021; Salehi and Setorki, 2019).

Após a exposição de células mononucleadas do sangue periférico (PBMC) humanas à radiação ionizante, é possível a partir do ensaio cometa identificar e mensurar os danos causados nessas células. O ensaio cometa permite visualizar quebras de DNA celular por meio de uma eletroforese, a qual separa os fragmentos do DNA danificado. A partir da análise em microscopia de fluorescência, os graus de danos são avaliados em uma escala de 0 a 4, na qual os valores aumentam conforme a extensão das quebras observadas (Fagiani, 2020).

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar o potencial radioprotetor do ácido gálico, verificando, inicialmente, o seu possível efeito genotóxico. Para isso, as PBMC humanas tratadas com diferentes concentrações do ácido gálico foram expostas à radiação ionizante e analisadas pelo ensaio cometa.

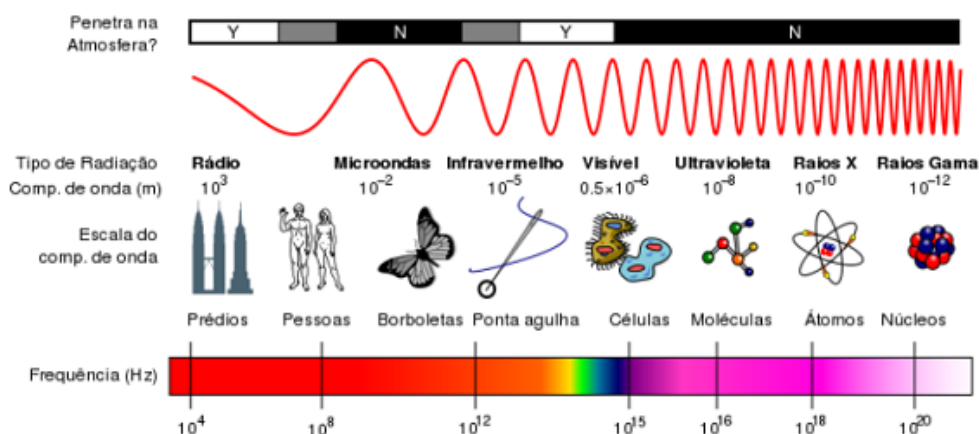
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Radiações

A radiação é uma forma de energia liberada por uma fonte que se propaga pelo meio, podendo interagir ou não com a matéria. Essa energia pode se apresentar sob a forma de partículas com ou sem carga elétrica, ou sobre a forma de ondas eletromagnéticas. A radiação eletromagnética, se refere ao fenômeno onde energia eletromagnética é irradiada para um espaço na forma de ondas eletromagnéticas compostas por partículas sem carga e sem necessariamente interagir com o mesmo, e portanto, sem perder sua energia. Por outro lado, a radiação constituída por partículas carregadas sempre irá interagir com o ambiente, depositando parte de sua energia (Okuno, 2018; Zheng et al., 2023).

Exemplos da radiação eletromagnética estão presentes em diversos âmbitos do cotidiano, como nos celulares, microondas, linhas de alta voltagem, instrumentos eletrônicos, radioterapias com raios gama e pelo calor solar por meio da radiação infravermelha e todas podem se comportar tanto como ondas quanto como feixes de elétrons (Nunomura et al., 2022; Hu, Zuo e Yang, 2021). Essa radiação é gerada a partir da interação de um campo elétrico e um campo magnético perpendiculares entre si, essa energia foi atribuída a um espectro (Figura 1), que depende da sua frequência. A frequência de uma onda eletromagnética é diretamente proporcional à sua energia contida e inversamente proporcional ao comprimento de onda (Samarth et al., 2019; Geisler et al., 2021).

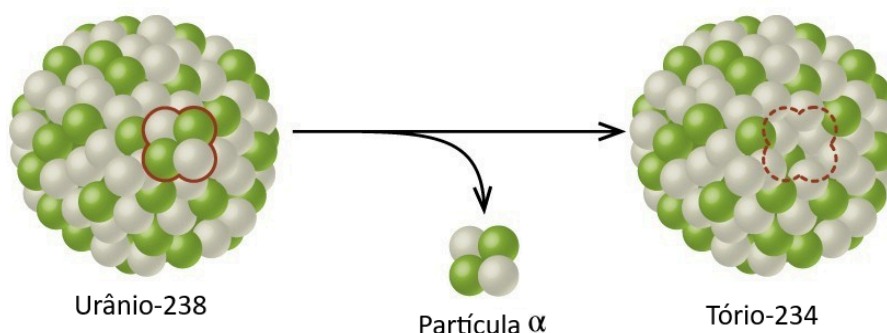
Figura 1- Espectro de energia eletromagnética.



Fonte: Villate, 2012.

O tipo de radiação liberada na forma de partículas é chamada de radiação corpuscular, podendo ser formada por prótons, nêutrons, pósitrons, partículas alfa e partículas beta. A maior parte da liberação da radiação corpuscular ocorre naturalmente com elementos chamados de radionuclídeos, que são núcleos atômicos com sobrecarga de energia. Para alcançar a estabilidade energética, esses núcleos acabam liberando partes de sua massa ou carga para o ambiente, processo conhecido como decaimento nuclear (Figura 2). Durante o decaimento, os radionuclídeos podem emitir partículas alfa, beta, raios gama e pósitrons, ao liberarem essas partículas que possuem massa, os radionuclídeos começam uma reação em cadeia onde se transmutam em um elemento filho com número atômico menor diversas vezes até alcançarem estabilidade. Um exemplo seria a transmutação do Urânio-238 em Tório-234 após a emissão de uma partícula alfa (Medrado et al., 2025; Craig et al., 2023).

Figura 2- Decaimento nuclear do urânio-238.



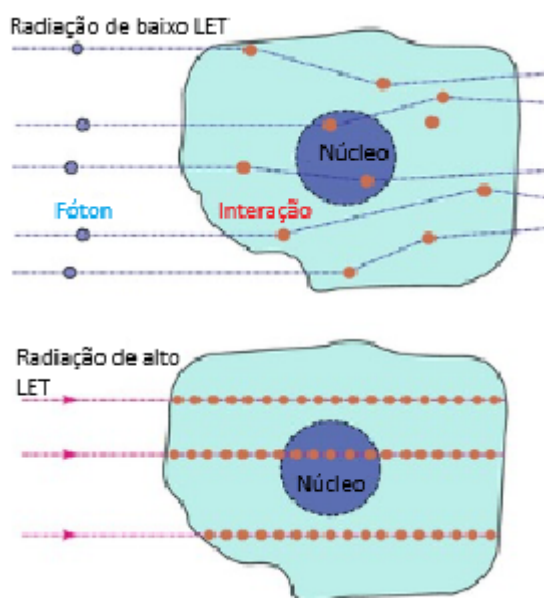
Fonte: Adaptado de Lumen Learning, 2019.

Outra forma de classificar as radiações é quanto ao seu potencial de ionização. Por definição, as radiações consideradas ionizantes são aquelas que possuem energia suficiente para ionizar a matéria, isso é, remover elétrons da órbita de seus átomos e quebrar ligações químicas (Nouailhetas et al., 2021; Acevedo-Del-Castillo et al., 2021). Elas podem interagir de forma mais ou menos intensa com os elétrons, e essa intensidade é descrita pelo conceito de Transferência Linear de Energia (LET) (Figura 3), que é a medida que descreve o quantitativo de energia que uma partícula ionizante consegue transferir ao meio por unidade de comprimento percorrido. Partículas com LET baixo distribuem menos energia ao longo de uma certa distância, mesmo possuindo menor capacidade de ionização, essa energia de LET menor ainda pode ser danosa ao sistema humano

quando essa exposição se torna crônica. Enquanto partículas com LET elevado provocam maior ionização em um mesmo espaço, gerando grandes danos aos tecidos vivos, que dificilmente podem ser reparados somente pelo sistema de reparo celular, assim pode levar a mutações, apoptose e morte celular (Talapko et al., 2024; Paunesku et al., 2021).

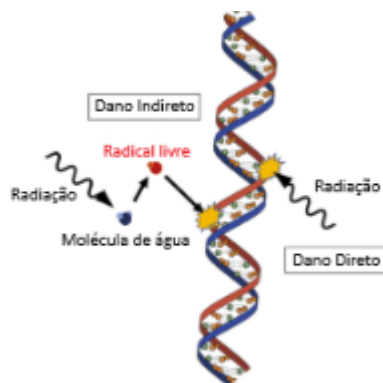
Como mencionado anteriormente, a radiação ionizante é capaz de destruir tecidos humanos, mas o seu dano mais catastrófico é sobre as moléculas de DNA. Existem duas maneiras pelas quais a radiação é capaz de interagir com o DNA e causar danos, pela ação direta e indireta (Figura 4). A ação direta, consiste na interação direta da radiação com o DNA celular, causando quebras pontuais ou generalizadas em sua estrutura. Já a ação indireta, ocorre por meio da radiólise da água, evento que a radiação consegue quebrar as moléculas de água, liberando, assim, espécies reativas de oxigênio (EROs), sendo, a principal o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$). Esses radicais interagem com o DNA, quebrando as ligações entre seus nucleotídeos e comprometendo a integridade genética da célula (Santiago et al., 2022).

Figura 3 - Diferença entre baixo LET e alto LET.



Fonte: Adaptado de Radiology Key, 2016.

Figura 4 - Efeito direto e indireto da radiação.



Fonte: Adaptado de Nakata et al., 2022.

Com o dano ao DNA, existe a probabilidade da célula atingida se tornar neoplásica, na possibilidade disso ocorrer, os eventos necessários são o dano direto ao DNA e aumento dos radicais livres. O dano ao DNA acaba por aumentar a instabilidade genômica, levando a mutações, proliferação celular clonal e hiperplasia, resistência à apoptose e maior sobrevivência celular. Enquanto o aumento dos radicais livres inicia cascatas de reações inflamatórias, que contribuem na criação de mais EROs que se transforma num ciclo por feedback positivo, além dessa ação, a inflamação intracelular impulsiona efeito pró carcinogênicos, visto que os mediadores inflamatórios conseguem aumentar a expressão de genes de aumento da sobrevivência, crescimento celular e exacerba a proliferação mediada por hormônios (Helm; Rudel, 2020).

Na intenção de diminuir os danos causados pela radiação, estudos procuram novas substâncias naturais que sejam capazes de atenuar ou anular os danos em tecido humano, os agentes radiomodificadores (Shivappa e Bernhardt, 2022).

2.2. Radiomodificadores

Os agentes radiomodificadores são drogas desenvolvidas com o intuito de reduzir os danos causados pela exposição a radiações ionizantes no corpo humano, atuando por diferentes mecanismos. Essas substâncias podem ser administradas antes ou após o contato com a radiação, sendo classificados como radioprotetores e radiomitigadores, respectivamente. Para que um radiomodificador seja considerado eficaz, ele deve cumprir alguns requisitos mínimos, tais como: I. Fornecer proteção contra os danos causados pela radiação no corpo humano, com o mínimo possível

de efeitos colaterais; II. Apresentar longo tempo de prateleira, ser estável e poder ser administrado facilmente, seja por via intramuscular ou oral; III. Deve ser acessível economicamente e compatível com um grande leque de drogas utilizadas na clínica médica; IV. Deve ser usado em doses recomendadas, dentro de uma vasta gama de terapias disponíveis, economicamente viáveis e clinicamente seguras, além de apresentar capacidade de atingir o órgão-alvo e atravessar a barreira hematoencefálica; e V. Em um possível evento radiológico, seu efeito deve durar por longos períodos (Shivappa, Bernhardt, 2022; Smith et al., 2017).

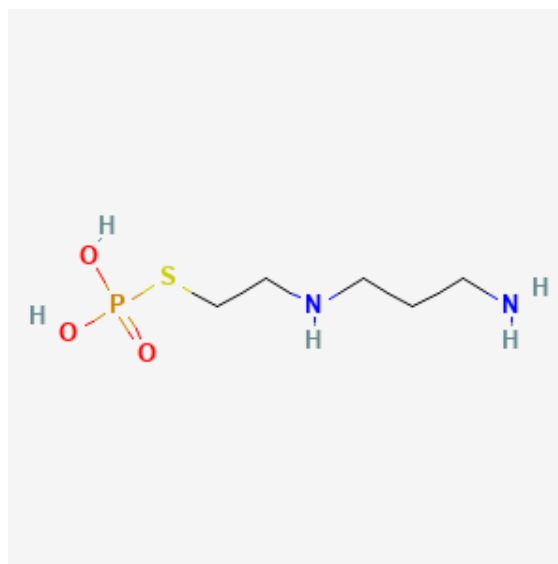
Dentre os radiomodificadores, existe o grupo dos radiomitigadores, que são utilizados após o contato com a radiação, preferencialmente dentro das primeiras 24 horas, já que seus efeitos principais são de redução de danos e regeneração de tecidos lesionados (Kazmierska-Grebowska et al., 2025). Os efeitos benéficos dos radiomitigadores incluem a proteção da mucosa intestinal e a prevenção de inflamação sistêmica (Shukla et al., 2023), o aumento da sobrevivência das séries brancas, vermelhas e plaquetárias do sangue (Tripathi et al., 2022), a inibição da apoptose de células saudáveis (Kyeong, 2022) e o estímulo ao reparo do DNA, diminuindo a formação de aberrações cromossômicas e formação de micronúcleos (Maeda, 2024).

Os radioprotetores são usados antes do contato com a radiação e podem ser divididos em duas categorias. A primeira categoria é empregada em exposições de curtos períodos, devido à sua ação limitada a períodos breves; a outra categoria é mais indicada para a proteção contra irradiações de longo prazo, uma vez que seu efeito pode durar por horas até dias. Independente da categoria, os radioprotetores atuam de maneira semelhante na defesa dos tecidos contra a irradiação, essa atuação vem principalmente pela capacidade de serem antioxidantes, o que lhes permite ligar-se com proteínas radiosensíveis, diminuindo o dano provocado pela radiação. Além disso, esses agentes inibem reações oxidativas, absorvem energia ultravioleta (UV), auxiliam na estabilidade e ativação dos mecanismos de defesa celular e promovem a detoxificação de produtos tóxicos gerados pela exposição à radiação (Aliper et al., 2020).

Além da diferenciação entre radioprotetores e radiomitigadores, existe também a distinção entre radiomodificadores naturais ou sintéticos. Os compostos sintéticos são atualmente os mais utilizados na medicina, como a Amifostina (Figura 5), que, assim como outros agentes sintéticos, apresenta uso limitado devido aos

seus efeitos colaterais, podendo ser tóxico ao organismo e ao sistema nervoso central (Stasiłowicz-krzemień et al., 2024).

Figura 5 - Estrutura da amifostina.



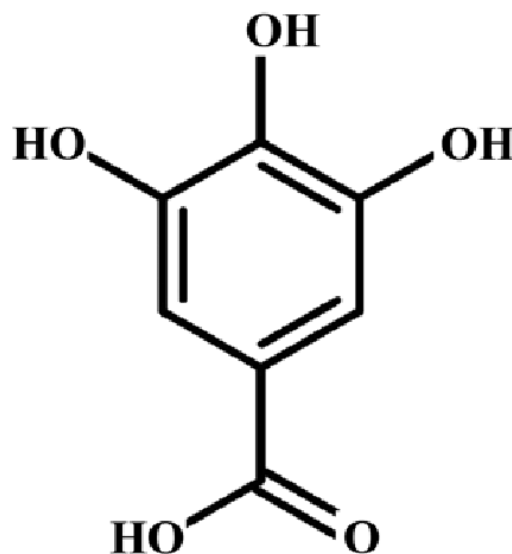
Fonte: National Center for Biotechnology Information, 2025.

Por causa dessa toxicidade dos radiomodificadores sintéticos, tem-se iniciada a procura por outras alternativas naturais que, além de diminuir os danos causados pela radiação, sejam menos danosas aos tecidos. Diversas plantas medicinais demonstram o potencial de serem possíveis radiomoduladores competentes, apresentando eficácia promissora e com menor toxicidade em comparação às suas contrapartes sintéticas (Zhang et al., 2023). Diante disso, reforça-se a necessidade de pesquisas adicionais para comprovar a aplicabilidade e segurança dessas substâncias no quesito da radioproteção.

2.3. Ácido gálico

O ácido gálico, ou ácido 3,4,5-tri-hidroxibenzoico (Figura 6) (Bai et al., 2021) pertence à classe dos compostos fenólicos e atua como precursor dos taninos hidrolisáveis (Cabral et al., 2024). É amplamente encontrado na natureza, em vegetais, ervas e frutas, sendo as uvas um dos principais exemplos de fontes naturais dessa substância (Zhao et al., 2024).

Figura 6 - Estrutura do ácido gálico.



Fonte: Sun et al., 2016.

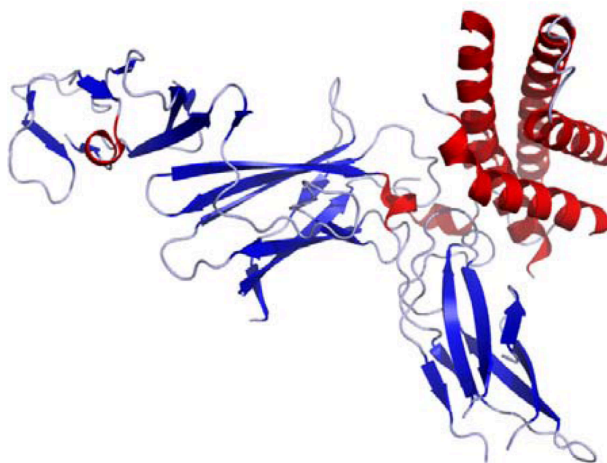
Compostos fenólicos estão presentes em várias plantas distribuídas pela flora do mundo, quimicamente, esses compostos são formados por um anel benzênico e podem ter um ou mais grupos hidroxila. Os compostos fenólicos, abundantes em certas plantas, exercem papéis fundamentais no organismo vegetal, incluindo o suporte às atividades enzimáticas, a participação na fotossíntese e a contribuição para a estrutura celular. No organismo humano, os compostos fenólicos demonstram várias ações, destacando a sua capacidade antioxidante. Eles também funcionam como agentes inibidores de processos degenerativos, abrangendo desde inflamações até o câncer (Tatipamula and Kukavica, 2021) .

Encontrado também em nozes, folhas de chá, morangos, abacaxis, bananas, limões e em outras ervas medicinais. É amplamente conhecido por sua ação antioxidante, que lhe permite atuar como um agente antiapoptótico, por proteger as células contra o dano oxidativo. Além dessa característica, ele ainda pode exercer atividade antifúngica e antibacteriana, e tem sido descrito como um composto anticâncer, já que ele é capaz de induzir apoptose células tumorais, restringe a vascularização em tumores e inibe a migração tumoral, sem danificar as células saudáveis do tecido (Salehi and Setorki, 2019; Tuli et al., 2022).

O principal motivo da vasta gama de atuações do ácido gálico pode se atribuir a sua relação com a interleucina 12 (IL-12) (Figura 7). A IL-12 tem um papel de protagonismo nas respostas imunes, regulação da resposta ao estresse celular e

nos mecanismos de apoptose. Em situações de aumento do estresse celular, como o estresse oxidativo, a IL-12 atua exacerbando a resposta inflamatória, para no fim, levar à apoptose celular, impedindo que o tecido se torne neoplásico. A relação entre os dois é negativa, visto que a administração de ácido gálico reduz a expressão da IL-12, o que contribui para modular a resposta inflamatória e proteger as células contra danos oxidativos. Com a administração de ácido gálico em células com alto nível de estresse celular, ele foi capaz de impedir a sua apoptose, com a inibição da apoptose, as células puderam se reparar e voltar a normalidade (Karaaslanli et al., 2025).

Figura 7 - Estrutura da Interleucina 12.



Fonte: Hamza; Barnett; Li, 2010.

Células hepáticas submetidas ao arsênio, um elemento semi metálico com capacidade de mimetizar moléculas envolvidas na produção de energia celular e capacidade de exacerbar a produção intracelular de EROs, apresentaram aumento na citotoxicidade e genotoxicidade em decorrência do contato com o elemento. No entanto, após a administração prévia do ácido gálico a exposição celular ao arsênio, foi identificada uma redução tanto na citotoxicidade, comprovada pelo ensaio MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio), quanto na genotoxicidade, avaliada a partir do ensaio cometa (Joseph and Moka, 2020).

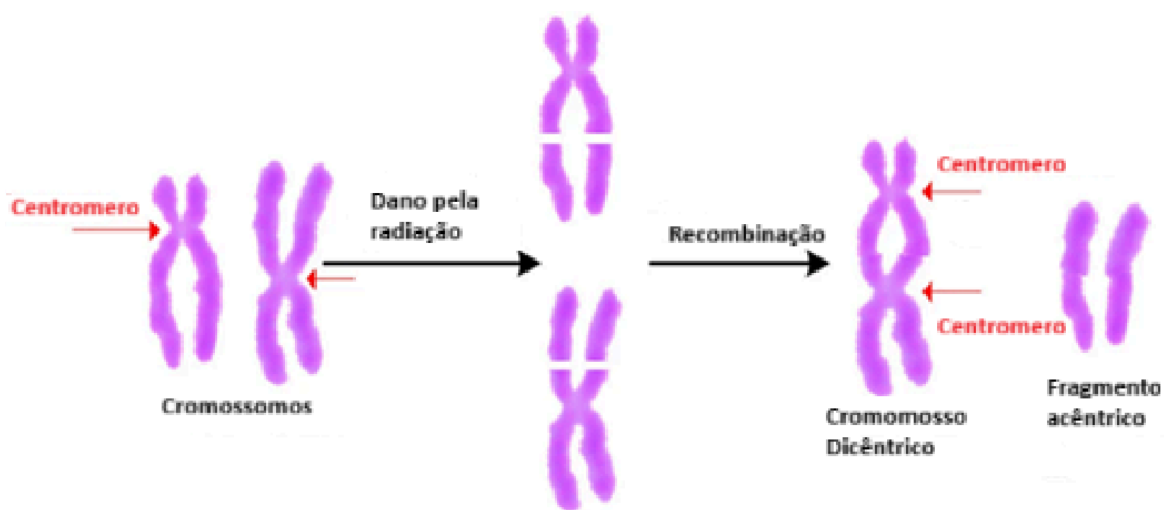
Com a comprovação do ácido gálico ser um antioxidante capaz de reduzir os danos oriundos da oxidação intracelular, contudo, ainda é preciso comprovar a sua atividade inibitória da genotoxicidade gerada pelas radiações ionizantes (Vilela et al., 2018). Para aferir essa análise, existem algumas técnicas empregadas a diferentes

ensaios citogenéticos, dentre os quais destacam-se os ensaios dicêntrico, o teste do micronúcleo e o ensaio cometa.

2.4. Biodosimetria e técnicas de análise de genotoxicidade

Em casos de acidentes que expõem pessoas à radiação, é necessário determinar a dose absorvida para que seja possível aplicar o tratamento correto. A biodosimetria biológica é utilizada nesses contextos, baseando-se na quantificação de biomarcadores específicos, como a aparição de aberrações cromossômicas, que são quebras duplas da fita de DNA provocada pela radiação, quando esses “pedaços” tentam ser reparados através do sistema de reparo celular, podem acabar se ligando entre si, originando aberrações cromossômicas, como cromossomos dicêntricos e acêntricos (Figura 8). A presença de cromossomos dicêntricos é um indicador sensível de uma futura morte celular, por isso sua aparição em células saudáveis é muito rara. No entanto, sua frequência aumenta proporcionalmente com o aumento da exposição à radiação. Apesar de sua alta sensibilidade, especificidade e alta reprodutibilidade, infelizmente, esse teste apresenta baixa rapidez na obtenção de resultados, visto que é necessária a contagem manual por pelo menos dois especialistas, de 500 células ou 100 cromossomos dicêntricos por paciente. Esse processo pode levar de um a dois dias para se obter a dose absorvida estimada. Mesmo assim, o ensaio do cromossomo dicêntrico é considerado padrão ouro na estimativa de dose absorvida em casos de acidentes envolvendo radiação ionizante (Jeong et al., 2022; Milanová et al., 2025).

Figura 8 - Formação de cromossomos aberrantes.



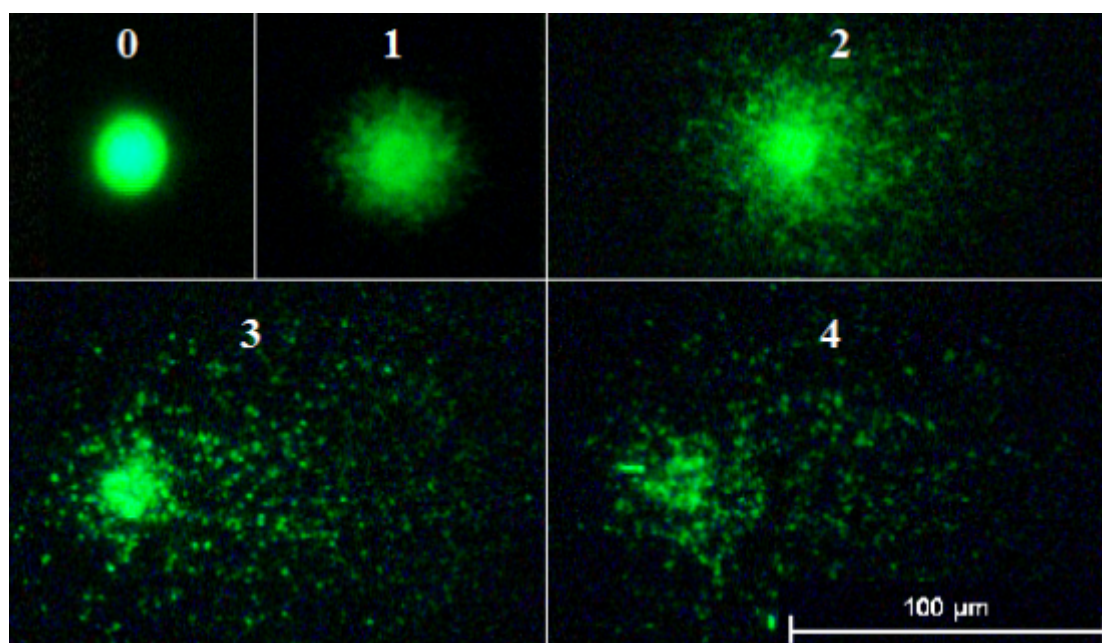
Fonte: Adaptado de Shen et al., 2023.

Micronúcleos são pequenas estruturas que podem servir como marcadores da transição de células saudáveis para cancerígenas, essas estruturas aparecem como um pequeno e ondulado núcleo ao lado do núcleo original. O micronúcleo é formado a partir de pedaços não incorporados de cromossomos originais do núcleo após quebra da cromatina ou divisão celular incorreta. A sua formação pode indicar exposição a agentes capazes de danificar o DNA celular (Muzari et al., 2025). No teste do micronúcleo, as células são coletadas e fixadas em lâminas para então entrarem em contato com substâncias que inibam a continuidade do ciclo celular, com isso, a visualização de micronúcleos em posterior microscópio óptico é facilitada. A leitura consiste na contagem de 1000 células por lâmina, e é realizada a proporção de células normais e de células contendo micronúcleos (Guerra et al., 2024; Sommer, Buraczewska e Kruszewski, 2020).

O ensaio cometa é uma técnica sensível, rápida e relativamente simples muito usada para a identificação de danos ao DNA celular, especialmente em PBMC, causados por agentes genotóxicos externos, como a própria irradiação, ou internos, como produtos do metabolismo celular ou processos inflamatórios. Esse teste ocorre por meio de uma eletroforese, na qual as células a serem analisadas são incorporadas em gel de agarose e expostas a ação de uma corrente elétrica, que irá carregar os fragmentos de DNA para longe da sua origem. Durante a análise, o DNA danificado se apresenta no formato de cometas, onde existe uma região mais densa, chamada de cabeça, e a cauda, região mais fina, onde os pequenos

fragmentos de DNA foram arrastados. Na análise, é observado a presença ou ausência de danos, e também é possível quantificar a extensão das quebras de DNA, utilizando níveis de dano que vão de 0 a 4, na qual os valores aumentam proporcionalmente à quantidade de dano observada (Figura 9) (Fagiani et al., 2020; KUCHAROVÁ et al., 2019).

Figura 9 - Graus de dano do DNA em PBMC.



Fonte: Morais et al., 2022.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

Avaliar o potencial radioprotetor e genotóxico do ácido gálico sobre as PBMC humanas expostas a radiação gama.

3.1. Objetivos específicos

- Verificar a genotoxicidade do ácido gálico pelo Ensaio Cometa.
- Avaliar o potencial radioprotetor do ácido gálico por meio do Ensaio Cometa.

4. METODOLOGIA

Essa pesquisa foi realizada no Laboratório de Radiobiologia, do Departamento de Biofísica e Radiobiologia do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Os experimentos, *in vitro*, com sangue humano foram realizados de acordo com os procedimentos julgados e aprovados pelo Comitê de Ética Humana do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CAAE 09186813.7.0000.5208 e do parecer consubstanciado 269.483.

4.1. Obtenção das PBMC

Foi realizada a coleta de sangue de um voluntário que não apresentou sinais de doença nos últimos 14 dias antes da coleta, na intenção de diminuir as influências externas nas PBMC. Foram coletados 12 mL de sangue periférico em tubos estéreis contendo heparina sódica, utilizando um sistema a vácuo. Esse sangue foi dividido em três tubos Falcon (15 mL), cada um contendo 4 mL de sangue, aos quais foram adicionados 4 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) e homogeneizados. Essas suspensões foram adicionadas cuidadosamente a dois outros tubos Falcon (15 mL), cada um contendo 4 mL de Ficoll. Em seguida, os dois tubos com sangue, PBS e Ficoll foram centrifugados (Daiki 80-2B, Figura 10) a 2500 RPM por 10 minutos, para promover a separação dos componentes do sangue. Ao final do processo, a camada correspondente as PBMCs foi coletada dos tubos com o auxílio de uma pipeta Pasteur.

Figura 10 - Centrifuga Daiki 80-2B.



Fonte: O autor, 2025.

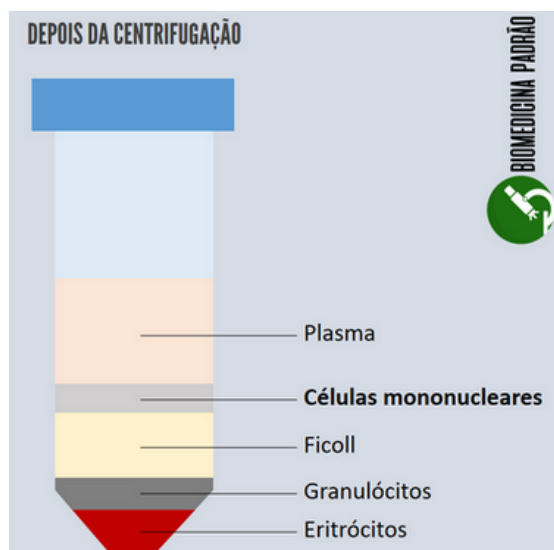
4.2. Citotoxicidade das PBMC

Após a separação dos componentes sanguíneos (Figura 11), foram coletados 3 mL de soro contendo PBMC. Uma alíquota de 20 µL foi coletada e misturada ao azul de tripano a 0,04% na proporção de 2:1 em um tubo com capacidade para 1,5 mL. Posteriormente, a suspensão foi homogeneizada, e 10 µL da solução foram adicionadas na câmara de Neubauer para avaliação do total das células viáveis. A leitura foi realizada nos quatro quadrantes (A, B, C e D) onde 100% das células presentes eram viáveis, visto que não foram coradas pelo azul de tripano. Após a contagem, a média das leituras dos quatro quadrantes foi multiplicada por 10.000 para obtenção do número de células por mL da amostra. Em seguida, o resultado foi corrigido pela diluição 2:1, multiplicando-se por 3. Dessa forma, a concentração final de PBMC foi de $5,8 \times 10^6$ células/mL, segundo a equação 1:

$$\text{Concentração (células/mL)} = \frac{A + B + C + D}{4} \times 10000 \times 3 \quad \text{Eq [1]}$$

onde cada letra representa a quantidade de células por quadrante.

Figura 11 - Composição do sangue após centrifugação com ficoll.



Fonte: Adaptado de Biomedicina Padrão, 2020

4.3. Exposição das PBMC ao ácido gálico

Para a exposição das PBMC humanas ao ácido gálico, inicialmente foi preparada uma solução diluída do ácido gálico em PBS. Após a diluição, foram separados 15 microtubos de Eppendorfs, cada um contendo volume final de 1000 μL , devidamente identificados conforme os grupos experimentais. Em seguida, as PBMC foram adicionadas em cada Eppendorf para atingirem a concentração de $0,5 \times 10^6$ células/mL. Posteriormente, adicionou-se a solução de ácido gálico diluída em PBS, de forma a alcançarem as concentrações finais de 300, 600 e 1200 $\mu\text{g/mL}$. O volume total de cada microtubo foi completado com PBS para alcançar os 1000 μL por Eppendorfs.

4.4. Irradiação das amostras

Logo após a adição de ácido gálico e do PBS, os Eppendorfs foram transportados em isopor com gelo para irradiação, utilizando uma fonte de cobalto-60 (GammaCell Co-60), (Figura 12), localizada no Departamento de Energia Nuclear da UFPE. As amostras foram expostas a doses absorvidas de 2,0 e 4,0 Gy.

Figura 12 - Fonte Co-60 GammaCell.



Fonte: O autor, 2025.

Após a irradiação, efetuou-se à separação das PBMC humanas do meio contendo ácido gálico. Para isso, os Eppendorfs foram centrifugados a 4000 RPM por 7 minutos, o sobrenadante foi descartado e adicionado PBS. O processo de lavagem foi repetido duas vezes.

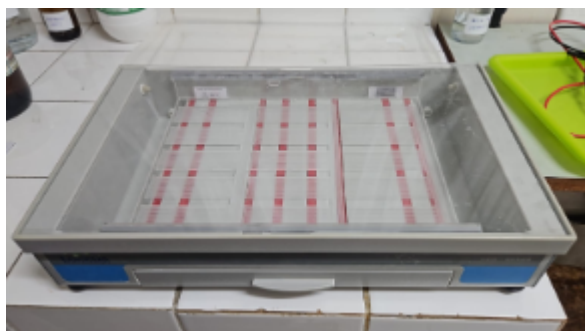
Posteriormente, foi utilizada a metodologia modificada de Collins et al. (2014), onde 75 μ L da suspensão foram homogeneizados com 75 μ L de agarose de baixo ponto de fusão 0,5% (Sigma-aldrich) dissolvida em PBS (pH 7,4). Imediatamente, este homogenato foi distribuído sobre uma lâmina de microscópio previamente recoberta com uma camada de agarose de ponto de fusão normal 1% (Sigma-aldrich) dissolvida em PBS (pH 7,4). Cada lâmina foi coberta com lamínula e mantida a 4 °C por 12 minutos para solidificação da agarose.

Em seguida, as lamínulas foram removidas, e as lâminas incubadas em solução de lise (NaCl 2,5 M, EDTA 100 mM, Tris 10 mM, Triton-X 100 1% e DMSO 10%, pH 10,0) por 12 horas a 4 °C.

4.5. Ensaio cometa

Após a incubação das lâminas, elas foram colocadas em uma cuba de eletroforese horizontal contendo solução de tampão alcalino (pH 13,0) (Figura 13), composto por EDTA 1 mM e NaOH 300 mM, por 20 minutos. Posteriormente, a eletroforese ocorreu com os seguintes padrões de corrida 0,74 V/cm e 300 mA, a 4 °C por 20 minutos. Ao término da corrida eletroforética, as lâminas foram neutralizadas com tampão Tris 0,4 M (pH 7,5) por 15 minutos e fixadas com álcool absoluto por 10 minutos.

Figura 13 - Cuba de Eletroforese.



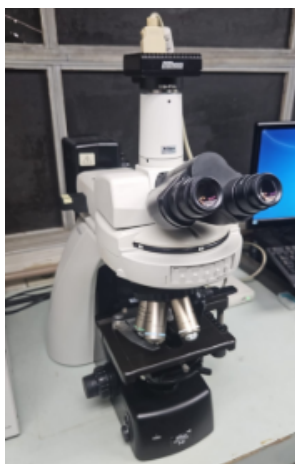
Fonte: O autor, 2025.

Posteriormente, as lâminas foram coradas com 50 μ L de uma solução de SYBR safe (Invitrogen) (1:500), e analisadas em microscópio de fluorescência (Nikon H550L), com aumento de 400x, com um filtro de excitação de 450-490 nm, filtro de emissão de 500-550 nm e um filtro de barreira de 495 nm (Figura 14). Foram

analisadas 100 células por grupo experimental, sendo cada ensaio realizado em triplicata.

A análise visual dos danos ao DNA foi conduzida conforme a metodologia padronizada no Laboratório de Radiobiologia, onde os nucleóides foram divididos em 5 categorias de dano ao DNA (0 – 4), dependendo da extensão do dano. A categoria 0 indica que não ocorreu dano, as categorias de 1 a 4 indicam danos em níveis crescentes sobre o material genético.

Figura 14 - Microscópio de Fluorescência.



Fonte: O autor, 2025.

Para avaliar o grau de dano ao DNA, o Índice de Dano (ID) foi usado como parâmetro. O ID foi calculado de acordo com a Equação 2:

$$ID = 0x (n_{\text{classe } 0}) + 0,25x (n_{\text{classe } 1}) + 0,5 (n_{\text{classe } 2}) + 0,75 (n_{\text{classe } 3}) + 1 (n_{\text{classe } 4}) \quad \text{Eq. [2]}$$

4.6. Análise estatística

Após obter os IDs de cada grupo, os dados foram avaliados pelo programa estatístico GraphPad v.8 onde foram analisados pelo método TWO-WAY ANOVA e pela comparação entre grupos pelo teste de Bonferroni para confirmação de diferença ou semelhança estatística entre os grupos analisados com o $p < 0,05$.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

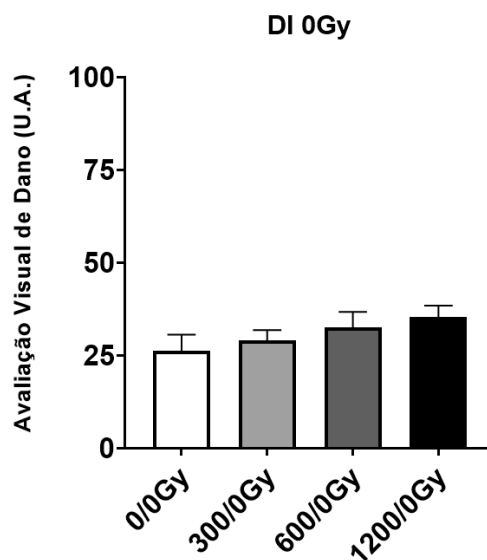
5.1. Genotoxicidade do ácido gálico

A genotoxicidade descreve várias alterações que interferem na integridade do DNA celular. Caso os danos ao material genético não sejam reparados ou reparados de maneira errada, no evento da duplicação do DNA, esses erros podem ser repassados para a próxima geração celular, possivelmente acarretando em mudanças permanentes ou mutações nas gerações seguintes. Essas mudanças podem alterar o sequenciamento de genes, a estrutura cromossomal e o funcionamento da célula. Por causa dessas alterações, toda substância capaz de ser genotóxica é considerada potencial carcinogênica (Cameron et al., 2011)

Na Figura 15 estão dispostas as avaliações dos índices de dano (ID), na forma da avaliação visual de dano, entre os grupos de PBMC que não foram submetidos a irradiação.

Observa-se uma linearidade entre o aumento da concentração do ácido e o aumento do ID, indicando um possível efeito dose-dependente. Contudo, a análise estatística não apontou diferença significativa entre os grupos tratados com ácido gálico e o grupo controle, assim como descrito por Shruthi e Shenoy (2018), onde a análise genotóxica do ácido gálico em células medulares de camundongos não apresentou genotoxicidade nas concentrações de 100, 200 e nem 400 mg por peso corporal.

Figura 15 - Avaliação Visual de Dano dos grupos não irradiados.



Fonte: O autor, 2025.

5.2. Radioproteção das PBMC expostas

O ácido gálico se demonstra como uma substância capaz de inibir a citotoxicidade causada pela radiação em células glandulares de animais, esse efeito ocorre por sua capacidade antioxidante e de captura de radicais livres, além disso ele é capaz de potencializar a sobrevivência celular após danos ao seu material genético, já que consegue facilitar a atuação dos genes responsáveis pelo reparo dos nucleotídeos (Shanmugam et al., 2016)

A Figura 16 mostra os resultados de genotoxicidade apresentada pelas PBMC irradiadas a 2,5 Gy, na presença de diferentes concentrações do ácido gálico. É possível observar uma redução progressiva no dano ao DNA com o aumento da concentração do composto, sugerindo um efeito radioprotetor do ácido gálico sobre as células expostas à radiação.

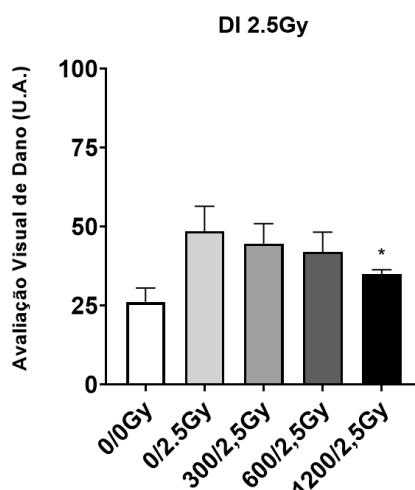
Asghari et al. (2019), demonstraram resultados semelhantes ao expor PBMC humanas previamente irradiadas com raios-x na dose de 150 cGy à doses de 0,20 a 20 μ M de olanzapina, um medicamento sintético usado no tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar e que possui propriedades antioxidantes, neste trabalho foi observado uma redução significativa dos danos genotóxicos induzidos

pela radiação nas células expostas à substância, mesmo que no presente trabalho foi utilizada a radiação gama, ainda é possível ser feita a comparação, já que a radiação proveniente dos raios-x é considerada ionizante. A análise estatística demonstrou que apenas o grupo tratado com 1200 µg/mL apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle, enquanto os outros grupos não tiveram a diferença estatística relevante.

Nair e Nair (2013) publicaram um estudo com o ácido gálico onde foi testada a sua capacidade radioprotetora em camundongos expostos por corpo inteiro a 10 Gy de radiação ionizante gama a partir de uma fonte de cobalto 60. Nos resultados deste estudo, os grupos dos camundongos que foram administrados 100 mg de ácido gálico por kg corporal tiveram uma recuperação parcial da perda de peso induzida pela radiação, 20% dos camundongos sobreviveram após 30 dias da irradiação, em comparação com o grupo sem o ácido onde nenhum camundongo sobreviveu a partir do dia 14.

Figura 16 - Avaliação Visual de Dano na dose de 2,5 Gy.

*p < 0,05, quando comparado ao grupo 0/2,5 Gy.



Fonte: O autor, 2025.

Dose letal mediana (DL₅₀) da radiação é a dose necessária para matar 50% da população de um animal específico em um período determinado de tempo (Fujita et al., 1991), no bombardeio atômico de Nagasaki em 1945, a dose estimada de radiação ionizante que matou 50% da população nos primeiros 60 dias após a

exposição foi em volta dos 3 Gy (Levin et al., 1992).

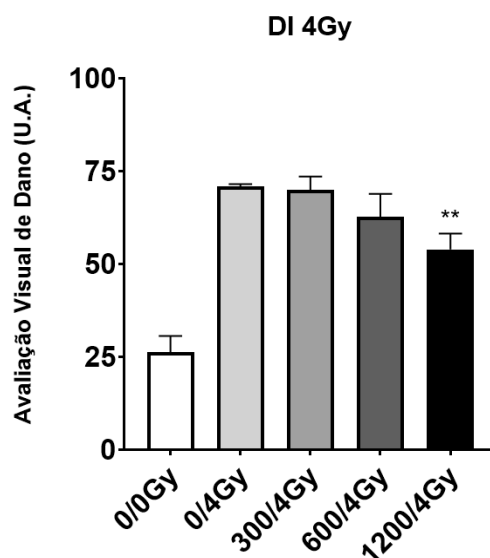
Na Figura 17, mesmo com doses de radiação superiores a DL_{50} humana, o ácido gálico demonstrou, que é capaz de reduzir a genotoxicidade causada por essa dose elevada de radiação, já que é possível visualizar uma diminuição nos danos ao DNA proporcional ao aumento da sua concentração, em que a maior concentração do ácido foi efetiva. Esse resultado corrobora com o efeito radioprotetor do composto, especialmente em concentrações mais elevadas.

A Figura 18 demonstra a aparição de cada nível de dano observado em cada grupo estudado por meio do ensaio cometa. Por meio disso, é possível analisar o aumento das células de classe 4 de dano com o aumento da irradiação, também é possível afirmar que, com a aplicação do ácido, a porcentagem de células nível 4 de dano diminuíram em comparação com o grupo com a respectiva irradiação, mas sem a presença do ácido. Sendo assim outra perspectiva onde o ácido gálico se mostrou competente na radioproteção das PBMCs humanas.

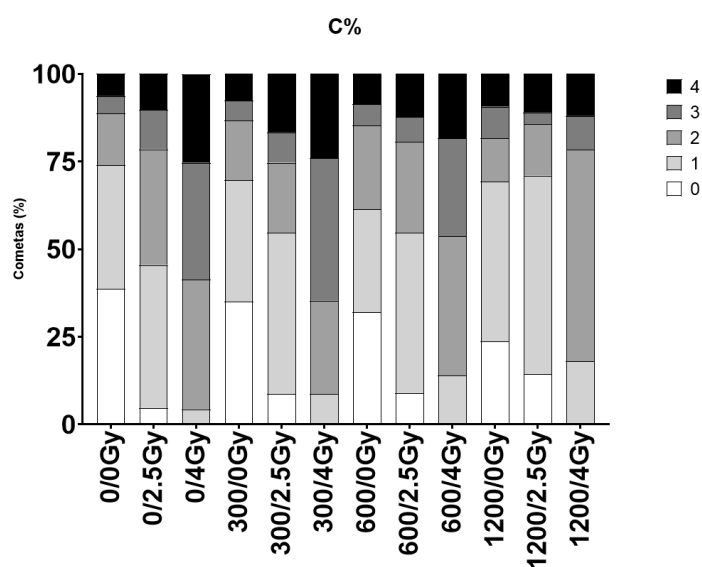
Por fim, a Figura 19 resume numericamente todos os gráficos apresentados, expondo o ID e a frequência de dano de cada grupo deste trabalho.

Figura 17 - Avaliação Visual de Dano na dose de 4 Gy.

****p < 0,01**, quando comparado com o grupo 0/4 Gy.



Fonte: O autor, 2025.

Figura 18 - Porcentagem de cada tipo de dano às PBMC.

Fonte: O autor, 2025.

Figura 19 - Tabela com ID e frequência de dano (%) de todos os grupos.

	0/0 Gy	0/2,5 Gy	0/4 Gy	300/ 0 Gy	300/ 2,5 Gy	300/ 4 Gy	600/ 0 Gy	600/ 2,5 Gy	600/ 4 Gy	1200 / 0 Gy	1200 / 2,5 Gy	1200 / 4 Gy
ID	26,2 5	48,5	70	29	44,6	70	32,5	42	62	35,3	35	53
0%	38,6	4,7	0	35	8,7	0	32	9	0	23,7	14,3	0
1%	35,4	40,8	4,3	34,7	46	8,7	29,3	45,6	14	45,7	56,7	18
2%	14,6	33	37	17	20	26,7	24	26	39,7	12,3	14,6	60,4
3%	5	11,3	33,4	5,7	8,7	40,6	6	7	28	9	3,4	9,6
4%	6,4	10,2	25,3	7,6	16,6	24	8,7	12,4	18,3	9,3	11	12

Fonte: O autor, 2025.

6. CONCLUSÃO

Com os dados obtidos e apresentados, é possível afirmar que, o ácido gálico, nas concentrações utilizadas, não apresentou efeito genotóxico sobre as PBMC humanas, conforme demonstrado pelo ensaio cometa. Além disso, o ácido gálico, na concentração de 1200 µg/mL mostrou-se um radioprotetor competente por atenuar a genotoxicidade causada pela irradiação nas doses de 2,5 e 4 Gy. Dessa forma, o ácido gálico mostra-se como um promissor agente radioprotetor, necessitando de novas investigações para elucidar seus mecanismos de ação e potencial aplicação em diversos contextos biomédicos.

7. REFERÊNCIAS

ACEVEDO-DEL-CASTILLO, Angel et al. A brief review on the high-energy electromagnetic radiation-shielding materials based on polymer nanocomposites. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 16, p. 9079, 2021.

ALIPER, Alexander M. et al. Radioprotectors. org: an open database of known and predicted radioprotectors. **Aging (Albany NY)**, v. 12, n. 15, p. 15741, 2020.

ASGHARI, Mohammad et al. Radioprotective effect of olanzapine as an anti-psychotic drug against genotoxicity and apoptosis induced by ionizing radiation on human lymphocytes. **Molecular biology reports**, v. 46, n. 6, p. 5909-5917, 2019.

BAI, Jinrong et al. Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 133, p. 110985, 2021.

BIOMEDICINA PADRÃO. Como isolar células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) por gradiente de densidade. 2020. Disponível em: <https://www.biomedicinapadrao.com.br/2020/02/como-isolar-celulas-mononucleares-do.html>. Acesso em: 26 out. 2025.

CABRAL, Raphael O. et al. Development and Validation of Analytical Method by HPLC-PDA and Seasonality from Gallic Acid, Catechin, and Epicatechin in Leaf Extracts from *Campomanesia adamantium*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 35, n. 3, p. e-20230147, 2024.

CAMERON, Keyuna S.; BUCHNER, Virginia; TCHOUNWOU, Paul B. Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review. **Reviews on environmental health**, v. 26, n. 2, p. 81, 2011.

COLLINS, A. et al. The comet assay as a tool for human biomonitoring studies: The ComNet Project. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, v. 759, p. 27–39, 2014.

CRAIG, Allison J. et al. Radiation protection aspects for alpha therapies. **QJ Nucl Med Mol Imaging**, v. 67, n. 1, p. 4-13, 2023.

EMAYAVARMAN, Hemashree et al. Analysis of the Cytotoxic Effects in Removable Dentures Fabricated Using Two Different Processing Techniques: An Observational Comparative Study. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 25, p. e240235, 2025.

FAGIANI, M. A. B. et al. Modified comet assay with Giemsa staining: a suitable method for assessing genotoxicity in rats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, n. 03, p. 853-861, 2020.

FUJITA, Shoichiro; KATO, Hiroo; SCHULL, William J. The LD50 Associated with Exposure to the Atomic Bombing of Hiroshima and Nagasaki A Review of Forty-Five Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors II. BIOLOGICAL EFFECTS. **Journal of Radiation Research**, v. 32, n. SUPPLEMENT, p. 154-161, 1991.

GEISLER, Amaris N. et al. Visible light. Part II: photoprotection against visible and ultraviolet light. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 5, p. 1233-1244, 2021.

GUERRA, Angelita Piovezana et al. Biological Properties of Bioceramic Sealers on Osteoblastic Cells: A Comparative Study. **Brazilian Dental Journal**, v. 35, p. e24-6037, 2024.

HAMZA, Therwa; BARNETT, John B.; LI, Bingyun. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. **International journal of molecular sciences**, v. 11, n. 3, p. 789-806, 2010.

HELM, Jessica S.; RUDEL, Ruthann A. Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage, oxidative stress, inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast. **Archives of toxicology**, v. 94, n. 5, p. 1511-1549, 2020.

HU, Cuicui; ZUO, Hongyan; LI, Yang. Effects of radiofrequency electromagnetic radiation on neurotransmitters in the brain. **Frontiers in public health**, v. 9, p. 691880, 2021.

IBÁÑEZ, Blanca et al. Molecular insights into radiation effects and protective mechanisms: a focus on cellular damage and radioprotectors. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 46, n. 11, p. 12718, 2024.

JEONG, Soo Kyung et al. Dicentric chromosome assay using a deep learning-based automated system. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 22097, 2022.

JOSEPH, NIDHYA TERESA; MOKA, RAJASEKHAR. Evaluation of the protective effect of gallic acid against arsenic-induced genotoxicity in HepG2 cell line. **EVALUATION**, v. 13, n. 3, 2020.

KARAASLANLI, Abdulmutalip et al. Gallic acid showed neuroprotection against endoplasmic reticulum stress in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 40, p. e400925, 2025.

KAZMIERSKA-GREBOWSKA, Paulina et al. Nanotechnology meets radiobiology: Fullerenols and Metallofullerenols as nano-shields in radiotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 184, p. 117915, 2025.

KUCHAŘOVÁ, Monika et al. Comet assay and its use for evaluating oxidative DNA damage in some pathological states. **Physiological research**, v. 68, n. 1, p. 1-15, 2019.

KYEONG, Park Yu. Radiomitigation capacity of Pulsatilla koreana for the prevention of radiation-induced Xerostomia. 제한동의학술원논문집, v. 20, n. 1, p. 22-23, 2022.

LEVIN, Sheldon G.; YOUNG, Robert W.; STOHLER, Robert L. Estimation of median human lethal radiation dose computed from data on occupants of reinforced concrete structures in Nagasaki, Japan. **Health physics**, v. 63, n. 5, p. 522-531, 1992.

LUMEN LEARNING. **Radioactive Decay**. In: *Chemistry for Majors*. Lumen Learning, .Disponível em: <https://courses.lumenlearning.com/chemistryformajors/chapter/radioactive-decay-2/>. Acesso em: 24 out. 2025.

MAEDA, Junko et al. Palmitoyl ascorbic acid glucoside enhanced cell survival with post irradiation treatment. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 694, p. 149386, 2024.

MEDRADO, Hector HS et al. FURTOS DE FONTES DE RADIAÇÃO E SEUS IMPACTOS: APLICAÇÃO DE CONCEITOS DE RADIOQUÍMICA/QUÍMICA.

MILANOVA, Marcela et al. Application of dicentric chromosome assay for evaluation of radioprotective effect. **Biology Methods and Protocols**, v. 10, n. 1, p. bpaf058, 2025.

MORAIS, Vinícius Henrique T. et al. Use of *Biomphalaria glabrata* as a bioindicator of groundwater quality under the influence of NORM. **Journal of Environmental Radioactivity**, v. 242, p. 106791, 2022.

MUZARI, K. et al. A promising oral anticancer of hexadecanoic acid on genotoxicity evaluation of micronuclei and apoptosis induction. **Brazilian Journal of Biology**, v. 85, p. e291091, 2025.

NAIR, Gopakumar Gopinathan; NAIR, Cherupally Krishnan Krishnan. Radioprotective effects of gallic acid in mice. **BioMed research international**, v. 2013, n. 1, p. 953079, 2013.

NAKATA, Akifumi et al. Cytogenetic Biodosimetry in Radiation Emergency Medicine: 3. The Basics of Chromosomes for Biodosimetry. **Radiation Environment and Medicine**, v. 11, n. 2, p. 82-90, 2022.

National Center for Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary** for CID 2141, Amifostine. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amifostine>. Acessado em: Oct. 24, 2025.

NOUAILHETAS, Yannick. **Radiações ionizantes e a vida**. Primeira Edição. Rio de Janeiro: Comissão Nacional de Energia Nuclear, 2021. p. 20-22.

NUCLEAR E SEUS DESDOBRAMENTOS PARA A SOCIEDADE. **Química Nova**, v. 48, n. 7, p. e-20250150, 2025.

NUNOMURA, Carlos Yuji; SOUSA, Sidney Julio de Faria e. Ultraviolet radiation and the human eye. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 86, n. 6, p. e2021-0354, 2022.

OKUNO, Emico. Um pouco de física das radiações. In: OKUNO, Emico. **Radiação: efeitos, riscos e benefícios**. Segunda Edição . São Paulo: Oficina de Textos, 2018.

OMER, Hiba. Radiobiological effects and medical applications of non-ionizing radiation. **Saudi journal of biological sciences**, v. 28, n. 10, p. 5585-5592, 2021.

PAUNESKU, Tatjana et al. Effects of low dose and low dose rate low linear energy transfer radiation on animals—review of recent studies relevant for carcinogenesis. **International journal of radiation biology**, v. 97, n. 6, p. 757-768, 2021.

RADIOBIOLOGY, **Radiology Key**, Philadelphia, 03/09/2016. Disponível em: <https://radiobiologykey.com/radiobiology/> . Acesso em: 14/10/2025.

SALEHI, Azadeh; RABIEI, Zahra; SETORKI, Mahbubeh. Effects of gallic acid and physical exercise on passive avoidance memory in male rat. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, p. e18261, 2019.

SAMARTH, Ravindra. et al., The Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation on Health. In: KUMAR, M.; TIWARI, R. R. **Recent Trends and Advances in Environmental Health**.-- :Nova Iorque: Nova Sciences, 2019. p. 179-205.

SANTIAGO, João et al. A TD-DFT-Based Study on the Attack of the OH· Radical on a Guanine Nucleotide. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 17, p. 10007, 2022.

SHANMUGAM, Prakash Srinivasan Timiri et al. Torsionless kinase activator, gallic acid, promotes homologous recombinational repair and suppresses radiation cytotoxicity in salivary gland cells. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 93, p. 217-226, 2016.

SHEN, Xiang et al. High-precision automatic identification method for dicentric chromosome images using two-stage convolutional neural network. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 2124, 2023.

SHIVAPPA, Pooja; BERNHARDT, Grisilda Vidya. Natural radioprotectors on current and future perspectives: a mini-review. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 14, n. 2, p. 57-71, 2022.

SHRUTHI, S.; BHASKER SHENOY, K. Genoprotective effects of gallic acid against cisplatin induced genotoxicity in bone marrow cells of mice. **Toxicology research**, v. 7, n. 5, p. 951-958, 2018.

SHUKLA, Pradeep K. et al. Paneth cell dysfunction in radiation injury and radio-mitigation by human α -defensin 5. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1174140, 2023.

SMITH, Tyler A. et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. **Journal of translational medicine**, v. 15, n. 1, p. 232, 2017.

SOMMER, Sylwester; BURACZEWSKA, Iwona; KRUSZEWSKI, Marcin. Micronucleus assay: the state of art, and future directions. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 1534, 2020.

STASIŁOWICZ-KRZEMIENÍ, Anna et al. Natural guardians: natural compounds as radioprotectors in cancer therapy. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 13, p. 6937, 2024.

SUN, Guojun et al. Gallic acid as a selective anticancer agent that induces apoptosis in SMMC-7721 human hepatocellular carcinoma cells. **Oncology Letters**, v. 11, n. 1, p. 150-158, 2016.

TALAPKO, Jasminka et al. Health effects of ionizing radiation on the human body. **Medicina**, v. 60, n. 4, p. 653, 2024.

TATIPAMULA, Vinay Bharadwaj; KUKAVICA, Biljana. Phenolic compounds as antidiabetic, anti-inflammatory, and anticancer agents and improvement of their bioavailability by liposomes. **Cell biochemistry and function**, v. 39, n. 8, p. 926-944, 2021.

The Strokes, 2025.

TRIPATHI, Akanchha Mani; KHAN, Shahanshah; CHAUDHURY, Nabo Kumar. Radiomitigation by melatonin in C57BL/6 mice: possible implications as adjuvant in radiotherapy and chemotherapy. **in vivo**, v. 36, n. 3, p. 1203-1221, 2022.

TULI, Hardeep S. et al. Gallic acid: A dietary polyphenol that exhibits anti-neoplastic activities by modulating multiple oncogenic targets. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents**), v. 22, n. 3, p. 499-514, 2022.

TYURINA, Yulia Y. et al. 15-Lipoxygenase-dependent radiomitigation by NO●-Donors suppresses ferroptosis in intestinal Epithelium: Multiomics MS imaging and LC-MS evidence. **Redox Biology**, p. 103777, 2025.

VILELA, Thais C. et al. Hibiscus acetosella extract protects against alkylating agent-induced DNA damage in mice. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 90, n. 3, p. 3165-3174, 2018.

VILLATE, Jaime E. **Física 2. Eletricidade e magnetismo**. 2012.

ZHENG, Rongqi et al. Biological effects of exposure to 2650 MHz electromagnetic radiation on the behavior, learning, and memory of mice. **Brain and Behavior**, v. 13, n. 6, p. e3004, 2023.


ZHANG, Yi et al. Exploring natural products as radioprotective agents for cancer therapy: Mechanisms, challenges, and opportunities. **Cancers**, v. 15, n. 14, p. 3585, 2023.


ZHAO, Jing; HUSSAIN, Shaik Althaf; MADDU, Narendra. Combined administration of gallic acid and glibenclamide mitigate systemic complication and histological changes in the cornea of diabetic rats induced with streptozotocin. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 39, p. e390124, 2024.

8. Anexo A

Cópia do Protocolo de Aprovação do Comitê de Ética Humana

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: Avaliação do potencial radioprotetor e radiomitigador de extratos de origem vegetal	
Pesquisador Responsável: Ana Maria Mendonça de Albuquerque Melo	
Área Temática:	
Versão: 2	
CAAE: 87578218.0.0000.5208	
Submetido em: 28/09/2018	
Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE	
Situação da Versão do Projeto: Aprovado	
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável	
Patrocinador Principal: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE	



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1112606