



Vegetais radiomodificadores de radiações ionizantes

Juliana Lopes Chal¹, Maria Cristina de Assis¹, Edson Ramos de Andrade², João Bosco de Salles¹

AUTHOR AFILIATIONS

1 – Fundação Centro Universitário Estadual da Zona Oeste

2 – Centro Tecnológico do Exército (CTEX)

CONTACT

joaboscodesalles@gmail.com

ABSTRACT

Ionizing radiation is increasingly used in several fields of science and technology. It can be found constantly released into the environment in lower doses coming from diagnosis and treatments. However, the major environmental risk is related to nuclear and radiological releases which include war and asymmetrical actions from extremist groups, often associated with terrorism. In higher doses scenarios, ionizing radiation can cause various deleterious effects on living organisms, probably leading to death. In general, the insult resulting from exposure to ionizing radiation are compensated by the biological protection system, mostly by the antioxidant enzymes. Some substances exert action on the irradiated biological material, modifying the biological response in both ways, protecting or sensitizing. These substances are known as radiomodifiers. They are able to act as exogenous antioxidant compounds, minimizing the oxidative stress induced by exposure to radiation. Several plant compounds have already been used as a therapeutic agent for the effects caused by radiation. These include the use of rutin to treat Chernobyl workers, the beta-carotene to treat inhabitants near the Chernobyl power plant, green and yellow vegetables and also fruits by survivors of the atomic bomb in Japan. This work aims to review the state of the art in the field of plants showing radiomodifying effects contributing to the advancement of research in this field.

Keywords: Biological effects, Ionizing radiation, Plants, Radiomodifying.

RESUMO

As radiações ionizantes cada vez mais vêm sendo empregadas em diversos campos da ciência e tecnologia, sendo constantemente liberada no ambiente em baixas doses no diagnóstico e no tratamento de saúde. Todavia, o maior risco ambiental está relacionado com os acidentes nucleares ou radiológicos e com o seu emprego em guerras e nas ações assimétricas de grupos extremistas, frequentemente associadas ao terrorismo. Em casos de exposições a altas doses, a radiação ionizante pode causar diversos efeitos danosos aos organismos vivos, inclusive a morte. Geralmente, os danos decorrentes da exposição à radiação ionizante são compensados por sistemas de proteção, preferencialmente, pela ação de enzimas antioxidantes. Algumas substâncias exercem ação sobre o material biológico irradiado, modificando a resposta biológica, protegendo-o ou sensibilizando-o. Estas substâncias, conhecidas como radiomodificadores, atuam como compostos antioxidantes exógenos, minimizando o estresse oxidativo causado pela exposição à radiação. Compostos de plantas já foram utilizados

como agente terapêutico dos efeitos causados pela radiação. Dentre estes, podem ser citados o uso da rutina para tratar trabalhadores de Chernobyl, o uso do beta-caroteno para tratar habitantes próximos à central de Chernobyl e o uso de legumes e frutas verdes e amarelos pelos sobreviventes do bombardeio nuclear japonês, o que parece ter resultado na proteção contra o câncer de bexiga. Esta revisão visa unir em uma única publicação um levantamento dos vegetais com efeitos radiomodificadores contra os danos biológicos causados pelas radiações ionizantes. Contribuindo assim para o avanço das pesquisas sobre esta classe de compostos.

Palavras-chave: Efeitos biológicos, Radiação ionizante, Radiomodificador, Vegetais.

INTRODUÇÃO

Com o avanço tecnológico, o emprego da Radiação Ionizante (RI) tem inquestionável importância nos setores médico (diagnóstico e terapia), industrial e energético. Por outro lado, podem ocorrer exposições a esta radiação por razões funcionais, acidentais ou até mesmo em consequência de ações terroristas. De uma maneira ou de outra, a exposição humana à radiação ionizante tem aumentado consideravelmente com a utilização da tecnologia com cada vez maior capilaridade (Jagetia, 2007).

Com os avanços em radiobiologia tem havido melhor compreensão dos efeitos

biológicos causados pelas radiações ionizantes, como a resposta celular radioinduzida, levando ao desenvolvimento de abordagens prognósticas, diagnósticas e terapêuticas modernas em radioproteção e radio-oncologia (Selzer & Herbar, 2012).

Efeitos Biológicos da Radiação

Os efeitos decorrentes da interação da radiação com as células vivas podem ocorrer por mecanismos diretos ou indiretos. No mecanismo direto, há a interação diretamente da radiação com moléculas celulares importantes (como os ácidos nucleicos, as proteínas, os lipídeos, os carboidratos e as enzimas), podendo acarretar mutações genéticas (alterações estruturais) e

morte celular (Segreto & Segreto, 2000; Navarro *et al.*, 2008). Este mecanismo representa aproximadamente 30% dos efeitos das radiações ionizantes. Por outro lado, no mecanismo indireto a radiação ionizante interage com moléculas de água, na qual os componentes celulares e a própria célula estão imersos, promovendo efeitos como a radiólise (quebra molecular da água), produzindo espécies reativas de oxigênio (EROs), que estão relacionadas com os danos associados ao estresse oxidativo (Segreto & Segreto, 2000; Navarro *et al.*, 2008). Dentre as EROs produzidas em consequência da radiólise, estão o hidrogênio molecular (H_2), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), a hidroxila (OH^*) e a peroxila (HO_2^*). Estes efeitos indiretos equivalem a aproximadamente 70% dos efeitos das radiações ionizantes, considerando que o organismo humano possui em sua composição cerca de 70% de água (Segreto & Segreto, 2000).

Os indivíduos irradiados de corpo inteiro podem apresentar, até alguns dias após a exposição, a chamada Síndrome Aguda da Radiação (SAR), que fica caracterizada com maior certeza para exposição de corpo inteiro a

doses maiores que 700 mSv, usualmente em minutos. Nessa síndrome a gravidade dos danos depende da dose. Se a dose absorvida pelo corpo todo for de 0,25 a 1 Gy, podem ocorrer náusea, diarreia e depressão no sistema sanguíneo; se for entre 1 e 3 Gy, além de sintomas anteriores, pode ocorrer fortes infecções causadas por agentes oportunistas; entre 3 e 5 Gy pode ocorrer hemorragia, perda de pelos e esterilidade temporária ou permanente; ao redor de 10 Gy ocorre também a inflamação dos pulmões, e para doses maiores podem ocorrer efeitos diversos que incluem danos no sistema nervoso e cardiovascular, levando o indivíduo à morte em poucos dias (Okuno, 2012). Na SAR geralmente ocorre falência em três sistemas: hemocitopoético, gastrointestinal e sistema nervoso central. Quanto maior a dose, mais precocemente aparecerão os sintomas dessa síndrome (Segreto & Segreto, 2000).

Substâncias Radiomodificadoras

Substâncias radiomodificadoras são aquelas com a propriedade de modular os efeitos químicos decorrentes da interação da radiação

ionizante com o tecido biológico. Estas substâncias atuam como compostos antioxidantes exógenos, minimizando o estresse oxidativo causado pela exposição à radiação (Weiss & Landauer, 2003).

As substâncias com a propriedade acima descrita são comumente denominadas de radioprotetores. Porém, esta denominação não parece ser apropriada. Um radioprotetor teria que proteger o alvo (neste caso, o material biológico) da interação, conferindo blindagem e impedindo os efeitos de tal interação, o que de fato não ocorre. O que ocorre é a ação dessas substâncias sobre o material biológico irradiado, modificando a resposta celular, protegendo ou sensibilizando este material biológico. Por isso, a denominação mais adequada para estas substâncias é o termo radiomodificador químico. Alguns trabalhos já utilizam tal denominação (Silva, 2009; Santos, 2011; Magalhães, 2012; Santos, 2013), embora o termo “radioprotetor” possa ainda persistir por algum tempo.

Um efetivo radiomodificador deve apresentar características especiais, tais como: (a) proteção contra os efeitos causados pelos

produtos e subprodutos da interação da radiação ionizante com o tecido biológico, (b) efeito geral de proteção sobre a maioria dos órgãos não-alvos (em caso de radioterapias), (c) baixa toxicidade, (d) administração simples, de preferência oral ou intramuscular e (e) compatibilidade farmacológica (para uso concomitante com outras drogas) (Maisin, 1998; Hosseinimehr, 2007).

Compostos de plantas já foram utilizados como agentes terapêuticos dos efeitos causados pela radiação. Dentre estes, podemos citar o uso da rutina para tratar trabalhadores de Chernobyl (Emerit, 1995), o uso do beta-caroteno para tratar habitantes próximos à central de Chernobyl (Weiss & Landauer, 2003) e o uso de legumes e frutas verdes e amarelos pelos sobreviventes da bomba atômica no Japão, que resultou na proteção contra o câncer de bexiga (Nagano *et al.*, 2000).

Estudos recentes demonstram os potenciais efeitos radiomodificadores da uva negra e seus subprodutos em roedores (Andrade *et al.*, 2009a; Andrade *et al.*, 2009b; Andrade *et al.*, 2011; Freitas *et al.*, 2012; Freitas *et al.*, 2013; Soares *et al.*, 2014). A curcumina, um fitoquímico

do açafraão, também já apresentou efeito radiomodificador (Goel & Aggarwal, 2010).

Estes achados estimulam o estudo dos possíveis efeitos de fitoquímicos com potencial radiomodificador, os quais poderão ser indispensáveis no tratamento de pacientes expostos a elevadas doses de radiação ionizante e inclusive às doses terapêuticas na proteção diferencial a tecidos sadios circunvizinhos a regiões neoplásicas irradiadas.

VEGETAIS COM AÇÕES RADIOMODIFICADORAS

Produtos naturais que apresentam características como atividade antitumoral, atividade anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, imunomoduladora, antiestresse e capacidade de capturar radicais livres podem ser fontes de substâncias radiomodificadoras em potencial (Jagetia, 2007)

A seguir, estão listadas algumas plantas já descritas por possuírem efeitos radiomodificadores contra os danos induzidos pela radiação ionizante.

Centella asiática

A *C. asiática* é utilizada no sistema de medicina indiano para tratar várias doenças, como na cicatrização de úlceras, feridas e lesões cutâneas (Srivastava *et al.*, 1997; Tan *et al.*, 1997) e, em uma tentativa para restaurar a juventude, memória e longevidade (Kapoor 1990). É muito utilizada também para melhorar a habilidade mental (Arora *et al.*, 2005; Sarma *et al.*, 1995; Sanjay, 2000) e melhorar a capacidade de aprendizagem do labirinto em ratos (Arora *et al.*, 2005; Mohandas-Rao *et al.*, 2006).

Um estudo realizado com o extrato aquoso da *Centella asiática*, (dose de 100 mg/kg de peso corporal) administrada por via oral, revelou sua capacidade de reduzir a perda de peso radioinduzida em camundongos expostos à radiação gama (Sharma & Sharma, 2002). Embora o motivo para tal efeito radiomodificador não tenha sido esclarecido, algumas das razões apresentadas incluem a redução da peroxidação lipídica e aumento da porcentagem de hemoglobina (Sharma & Sharma, 2002).

Centella asiática contém várias moléculas antioxidantes, tais como carotenóides, ácido

ascórbico, terpenoides e ácido asiático (Srivastava *et al.*, 1997; Brinkhaus *et al.*, 2000).

Hippophae rhamnoides

H. rhamnoides é utilizado nos sistemas tradicionais de medicina tibetana e indiana há séculos para o tratamento da digestão lenta e mau funcionamento no estômago (Nikitin *et al.*, 1989; Xiao *et al.*, 1992), queimação e cicatrização de feridas (Ianev *et al.*, 1995; Nikulin *et al.*, 1992), distúrbios circulatórios, doença cardíaca isquêmica (Arora *et al.*, 2005 apud Liu *et al.*, 1998; Zhang, 1987), lesão hepática (Arora *et al.*, 2005 apud Cheng *et al.*, 1994) e neoplasia (Nikitin *et al.*, 1989). Seu óleo é usado como tratamento de mucosite bucal, mucosite vaginal, erosão cervical, úlceras duodenais, câncer gástrico e úlceras cutâneas (Arora *et al.*, 2005 apud Li, 1999). Esta planta foi bem documentada para ter propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, analgésicas, propriedades imunoestimulantes e regenerativas (Arora *et al.*, 2005).

Contêm compostos polifenólicos, carotenos (α , β , γ), vitaminas (A, E, C, K),

riboflavina, ácido fólico, taninos, glicerídeos de ácidos palmítico, esteárico e oléico e alguns aminoácidos essenciais (Chan *et al.*, 1990), que desempenham um papel importante na contribuição para as bio-atividades, como a eliminação de radicais livres, a compactação de cromatina e a indução de hipoxia (Goel *et al.*, 2000c, 2001c, 2002 a, 2002c e 2003b; Prem Kumar *et al.*, 2002), todos os quais demonstraram desempenhar um papel vital na radioproteção.

O extrato hidroalcoólico de *Hippophae rhamnoides* mostrou-se capaz de evitar a mortalidade celular radioinduzida e reduzir a formação de micronúcleos em camundongos (Goel *et al.*, 2002c; Goel *et al.*, 2003b; Arora *et al.*, 2005). A administração do extrato de *Hippophae rhamnoides* na dose de 30 mg/kg de peso corporal antes da irradiação de corpo inteiro aumentou a vida útil e proporcionou 82% da sobrevivência de ratos submetidos a doses letais de radiação gama (Arora *et al.*, 2005 apud Sharma *et al.*, 2004), protegendo estes animais contra a genotoxicidade induzida por radiação gama (Agrawal & Goel, 2002), além de inibir significativamente o aumento dos níveis de ânion

superóxido, da glutathiona oxidada (GSSG), de substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS) e da oxidação proteica induzidos pela radiação gama (Arora *et al.*, 2005), protegendo o sistema gastrointestinal contra os efeitos desta radiação. Além disso, o extrato hidroalcoólico de *H. rhamnoides* protegeu a integridade funcional das mitocôndrias do fígado de ratos contra doses letais de radiação gama em condições *in vivo*, evitando a desregulação bioenergética e facilitando assim o reparo e restauração de funções celulares normais (Arora *et al.*, 2005 apud Gupta *et al.*, 2003). Assim, o *H. rhamnoides* parece ser uma erva promissora no tratamento profilático de danos induzidos por radiação, mas pesquisas adicionais são necessárias para identificar regimes de dosagem apropriados e para caracterizar os constituintes ativos (Arora *et al.*, 2005).

Podophyllum hexandrum

P. hexandrum é uma erva perene, prosperando na região do Himalaia e muito utilizado na Índia há mais de 2000 anos para tratar uma série de doenças como a constipação, feridas

sépticas, erisipela, picadas de insetos, distúrbios mentais e reumatismo (Singh & Shah, 1994). Tem sido usado para fornecer alívio sintomático em algumas condições alérgicas e inflamatórias da pele. Esta planta e seus constituintes também foram utilizados no tratamento do câncer (Singh & Shah, 1994), verrugas venéreas (Beutner & Von Krogh, 1990), leucemia monocitóide, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e câncer do cérebro, bexiga e pulmão (Arora *et al.*, 2005 apud Blasko & Cordell, 1988; Singh & Shah, 1994). Também foi relatado que esta planta possui propriedades antivirais e anti-HIV (Gowdey *et al.*, 1995). *P. hexandrum* contém vários constituintes bioativos, incluindo lignanos (podofilotoxina, podofilotoxona, podofilina, peltatins α e β) e flavonóides, incluindo quercetina, kaempferol, astragalina e kaempferol-3-glucósido (Singh & Shah, 1994; Wong *et al.*, 2000).

O *P. hexandrum* apresentou capacidade de reduzir a mortalidade radio-induzida, reduzir o dano gastrointestinal, reduzir o declínio das atividades da glutathiona-S-transferase e da superóxido dismutase hepática e intestinal de

camundongos irradiados (Mittal *et al.*, 2001; Goel *et al.*, 2002c; Salin *et al.*, 2001), protegeu as células do sistema nervoso embrionário em desenvolvimento, inibindo danos no desenvolvimento neurofisiológico em ratos recém-nascidos (Arora *et al.*, 2005) e protegeu os danos induzidos pela radiação no tecido germinal masculino de camundongos, produzindo o aumento no peso do testículo, repovoando os túbulos seminíferos e aumentando os espermátócitos primários em repouso, o índice de sobrevivência das células-tronco, a contagem de esperma e a redução das anormalidades da morfologia espermática (Samanta & Goel, 2002).

Mentha piperita

A *M. piperita* é uma planta aromática com uma variedade diversificada de propriedades medicinais. Possui propriedades estimulantes e carminativas, sendo utilizada para aliviar náuseas, flatulências e vômitos há mais de mil anos. As propriedades antioxidantes e antiperoxidantes foram atribuídas à presença de ácido caféico, eugenol, ácido rosmarínico e α -tocoferol (Arora *et al.*, 2005 apud Rastogi &

Mehrotra, 1991). O extrato e o óleo desta planta possuem atividades antibacterianas, antifúngicas e antimutagênicas (capacidade de melhorar o reparo sem erros do dano do DNA) (Vokovic-Gacic & Simic, 1993). As folhas contêm 7-O-rutinosídeos de eriodictil e luteolina, enquanto que o óleo contém mentol, menthone, neomenthone, cineole, acetato de mentil, isomentol, limoneno e pineno (Arora *et al.*, 2005 apud Rastogi & Mehrotra, 1995).

O pré-tratamento com a espécie hortelã-pimenta (*M. piperita*) foi capaz de minimizar a redução das taxas hematológicas e do peso do baço induzidos pela radiação gama e protegeu contra alterações induzidas por radiação na mucosa intestinal de camundongos. A administração oral de *M. piperita*, na dose de 1 g/kg de peso corporal/dia antes da exposição à radiação subletal (8 Gy), reduziu os danos cromossômicos na medula óssea de camundongos e também aumentou significativamente os níveis de GSH e diminuiu o nível de peroxidação lipídica em ratos irradiados (Samarth *et al.*, 2001; Jagetia & Baliga, 2002;

Samarth *et al.*, 2002; Samarth & Kumar, 2003; Arora *et al.*, 2005; Baliga & Rao, 2010).

Syzigium cumini

O *S. cumini* é uma planta originária da Índia. No Brasil pode ser encontrada com as seguintes denominações: jambolão, azeitona preta, azeitona-roxa, oliva, jambolan, java plum, jamun. É usado para tratar bronquite, asma, dispepsia, diabetes, úlceras e impurezas sanguíneas (Arora *et al.*, 2005). Esta planta apresenta constituintes químicos diversos, sendo nas sementes encontrados taninos hidrolisáveis (ácido gálico, elágico, corilágico), quercetina, antimelina, óleo essencial (α - e β -pineno, canfeno, mirceno, limoneno, cis-ocineno, trans-ocineno, γ -terpineno, acetato de bornila, α -copaeno, α -humuleno e candineno), materiais resinosos e glicose, nas cascas foram encontrados o ácido acetil oleanólico, triterpenóides, ácido elágico, isoquercetina, quercetina, canferol e miricetina, nas folhas foram encontrados ácido gálico, metilgalato, canferol, miricetina, ácido elágico, ácido clorogênico, quercetina e nilocitina, nos frutos foram encontradas

antocianidinas e nas flores foi encontrado ácido oleanólico (Migliato *et al.*, 2006).

O *S. cumini* apresentou propriedades radiomodificadoras contra os efeitos da radiação gama tanto em estudos *in vitro* quanto em estudos *in vivo*. Em estudos *in vitro* reduziu a formação de micronúcleos em sangue periférico e em estudos *in vivo* reduziu a morte de células da medula celular e do sistema gastrintestinal. Um estudo adicional demonstrou ainda que quando extrato deste fruto é administrado antes da exposição à radiação, apresenta a propriedade de reduzir sintomas da síndrome aguda da radiação em diferentes doses de radiação gama (Jagetia *et al.*, 2005).

Clerodendron infortunatum

Clerodendron infortunatum é um arbusto nativo de diferentes localidades da Ásia e cultivado em diversas áreas tropicais e subtropicais do planeta. É popularmente utilizada na Índia contra cólicas, picadas de escorpião, mordida de cobra, tumor, certas doenças de pele e várias condições como bronquite, asma, febre, doenças do sangue e inflamação (Chacko *et al.*,

2017). Suas raízes têm atividades laxantes, diuréticas, analgésicas, anti-inflamatórias, antitumorais e antibacterianas.

Os principais compostos presentes nesta planta são os ácidos fenólicos, destacando-se os ácidos benzóico, cumárico, gálico e caféico (Saha *et al.*, 2018).

A administração oral do extrato hidroalcoólico de *Clerodendron infortunatum* conferiu uma vantagem de sobrevivência a camundongos expostos a doses letais de radiação gama. O tratamento com este extrato preveniu a redução induzida por radiação da contagem sanguínea total e da medula óssea, reduziu a apoptose induzida por radiação em células intestinais de camundongos irradiados, além de elevar os níveis de expressão do gene de reparo do DNA e reduzir a expressão de genes inflamatórios. E quando administrado antes da irradiação, se mostrou capaz de prevenir o aumento da elevação da peroxidação de lipídeos de membrana causada pela radiação ionizante (Chacko *et al.*, 2017).

***Hemidesmus indicus* R. Br. (Asclepiadaceae)**

H. indicus R. Br. (Asclepiadaceae) é uma planta medicinal muito conhecida e utilizada para diversos fins na Índia. Tem sido relatada como eficaz no tratamento de várias doenças, tais como doenças do sangue, distúrbios respiratórios, doenças da pele (psoríase, dermatite e leucoderma), e reumatismo. Com base neste conhecimento, vários estudos estão sendo realizados para avaliar seu efeito como analgésico, anti-inflamatório, anti-ulceroso, hepatoprotetor, antioxidante e bactericida. Além da proteção contra os danos causados pela radiação ao DNA (Austin, 2008; Shetty *et al.*, 2005). O extrato aquoso da raiz possui em sua composição taninos, saponinas, flavonoides, alcaloides, terpenóides, cumarinas e fenóis (Das & Bisht, 2013).

O extrato da raiz de *H. indicus* R. Br. (Asclepiadaceae) apresentou capacidade de proteger as membranas microssomáticas *in vitro*, evidenciada pela redução nos valores da peroxidação lipídica induzida por radiação, e também protegeu a quebra do DNA induzida por radiação. Isto poderia ser atribuído à propriedade

de neutralização de radicais livres e à atividade antioxidante deste extrato (Das & Bisht, 2013).

***Astragalus complanatus* R. Br.**

A. complanatus R. Br. é um arbusto de origem asiática, muito cultivado e utilizado na China. Esta espécie tem sido usada por quase 2.000 anos como um tônico para tratar doenças hepáticas e renais. A semente também é utilizada para fins oftálmicos, como visão diminuída (Plants For a Future, 2017).

Os componentes e princípios ativos presentes são: Astragalosídeos, beta-sitosterol, colina, cobre, d-frutose, astramembranagenina, isoastragalosídeos, ácido linoléico, cálcio, magnésio, ferro, sódio, potássio, saponinas, flavonóides, polisacarídeos e glicosídeos (Qi *et al.*, 2011).

O pré-tratamento de camundongos irradiados de corpo inteiro com diferentes doses do extrato de sementes de *Astragalus complanatus* resultou na diminuição da mortalidade induzida por radiação gama, acompanhada da redução do dano ao DNA de

células hepáticas de 93,75% para 18,18% (Qi *et al.*, 2011).

***Vernonia cinerea* L.**

V. cinerea tem muitos usos terapêuticos em diferentes sistemas tradicionais do mundo. É utilizada para febre da malária, vermes, dor, infecções, diurese, câncer, aborto e vários distúrbios gastrointestinais (Pratheeshkumar & Kuttan, 2011).

A análise fitoquímica de *V. cinerea* mostrou a presença de esteróides, triterpenóides, sesquiterpenos, flavonoides e taninos (Pratheeshkumar & Kuttan, 2011).

A administração do extrato de *V. cinerea* L. (vassourão) em camundongos irradiados de corpo inteiro por raios gama reduziu os níveis séricos de fosfatase alcalina (ALP), glutamato-piruvato transaminase (GPT), reduziu a peroxidação lipídica (LPO), elevou significativamente a capacidade antioxidante dos animais, aumentando as atividades da superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione (GSH), reduziu os danos ao DNA de células isoladas da medula

óssea, reduziu os níveis de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1b (IL-1b), o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a proteína C reativa (CRP). Por outro lado, o extrato estimulou a produção de outras citocinas, como o fator estimulador de colônias de monócitos e granulócitos (GM-CSF) e o interferon γ (IFN- γ) em animais expostos à radiação. Após a análise histopatológica do fígado e intestino delgado sugeriu-se, neste estudo, que esta planta poderia reduzir os danos aos tecidos induzidos pela radiação. O extrato de *V. cinerea* não comprometeu a eficiência anti-neoplásica da radiação, o que o torna um importante coadjuvante durante a radioterapia (Pratheeshkumar & Kuttan, 2011).

Aegle marmelos

A. marmelos é uma árvore nativa de Bangladesh e Índia, comumente conhecida como Bael, tem sido usado desde a antiguidade para tratar várias doenças causadas pelo estresse oxidativo. Suas raízes são utilizadas para tratar colite, disenteria, diarreia, flatulência e febre. Os frutos não maduros são úteis para tratar diarreia,

disenteria e dor no estômago; enquanto as raízes e as cascas de árvores são usadas para tratar a febre, para parar a dor abdominal ou palpitações do coração e para aliviar problemas urinários. As folhas têm propriedades adstringentes, febrífugas e expectorantes e são úteis para o tratamento de edemas, hemorroidas hemorrágicas, queixas intestinais, disenteria e diarreia na medicina popular (Baliga *et al.*, 2010).

A. marmelos contém aegolina, aegelenina, marmelelosina, marmelin, o-metil halfordinol, aloimperatorina éter metílico, o-isopentenil halfordinol, ácido linoleico, cineol, p-cimeno, citronela, citral, cuminaldeído, d-limoneno e eugenol, taninos, leucoantocianinas, antocianinas e glicosídeos flavonoides. A maioria desses compostos apresenta atividades de eliminação de radicais livres e antioxidantes. Esta propriedade é importante na prevenção dos efeitos citotóxicos das radiações gama e -X pertencentes a um grupo de radiação de baixa transferência linear de energia (baixo LET), cujos efeitos são predominantemente causados por meio da geração de radicais livres (Baliga *et al.*, 2010).

O tratamento de animais com o extrato de folhas de *A. marmelos*, antes da irradiação, eliminou os radicais livres, causou uma diminuição significativa na peroxidação lipídica, preveniu os danos ao DNA, elevou significativamente a concentração de glutathione (GSH) e elevou estado antioxidante das enzimas no fígado, rim, estômago e intestino de camundongos expostos a diferentes doses de radiação gama (Jagetia *et al.*, 2004a; Jagetia *et al.*, 200b; Baliga *et al.*, 2010).

Nigella sativa

Os extratos das sementes de *N. sativa* possuem muitos efeitos terapêuticos, atuando como agentes imunomoduladores, antibacterianos, antidiabéticos, hepatoprotetores, gastroprotetores, antihistamínicos e antioxidantes e neuroprotetores (Rastogi *et al.*, 2010; CIKMAN *et al.*, 2014).

O óleo de *Nigella sativa* contém timoquinona (2-isopropil-5-metil-1,4-benzoquinona) e monoterpenos tais como p-cimeno e pene (Rastogi *et al.*, 2010; Cikman *et al.*, 2014).

A administração oral de óleo de *N. sativa* (dose de 1 g/kg/dia), antes da irradiação de ratos por raios gama, manteve normais as taxas de leucócitos, as concentrações plasmáticas de proteína total e globulina, além das atividades da glutathione peroxidase (GPx) plasmática, da catalase (CAT) e da superóxido dismutase de eritrócitos. Esta administração também protegeu significativamente o baço e os folículos linfóides do timo (Assayed, 2010; Rastogi *et al.*, 2010). Além disso, manteve baixos os níveis de oxidantes e significativamente elevados os níveis de antioxidantes no tecido hepático dos ratos irradiados (Rastogi *et al.*, 2010; Cikman *et al.*, 2014).

Terminalia chebula

T. chebula, também popularmente conhecido como Harde, na Índia é comumente usado em muitas preparações ayurvédicas. Possui propriedades laxantes, diuréticas, cardiotônicas e hipoglicêmicas (Gandhi & Nair, 2005), além de propriedades anticancerígenas, antidiabéticas, antimutagênicas, antifúngicas e antivirais (Naik *et al.*, 2004).

T. chebula contém cerca de 32% de taninos em sua composição. O teor de taninos varia de acordo com a variação geológica da planta. Além destes, possui compostos fenólicos carboxílicos, terpenoides e saponinas, flavonoides, esteróis e outros nutrientes como vitamina C, proteínas, aminoácidos e minerais (Naik *et al.*, 2004).

A administração intraperitoneal do extrato aquoso de *Terminalia chebula* (80 mg/kg de peso corporal) se mostrou capaz de reduzir a peroxidação de lipídeos de membrana do fígado de camundongos submetidos à radiação gama, bem como diminuiu o dano ao DNA induzido pela mesma. Este extrato também protegeu, *in vitro*, os linfócitos humanos contra os danos induzidos por radiação gama (Naik *et al.*, 2004; Gandhi & Nair, 2005).

Crataegus microphylla

C. microphylla, conhecido como espinheiro, possui muitas propriedades farmacológicas e tem efeitos consideráveis no sistema cardiovascular, incluindo a redução da pressão arterial e do colesterol total do plasma. É

usado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, promove uma redução significativa da mortalidade após a perfusão de isquemia em animais e tem efeitos antivirais (Hosseinimehr *et al.*, 2008).

Contém compostos fenólicos e flavonoides, incluindo ácido clorogênico, epicatequina, rutina, hiperósido e vitexina (Hosseinimehr *et al.*, 2007). Os flavonoides e compostos fenólicos têm muitas propriedades biológicas, incluindo atividades hepatoprotetoras, antibacterianas e anticancerígenas. As vantagens fisiológicas dos compostos fenólicos são geralmente consideradas como devidas às suas propriedades de eliminação de radicais antioxidantes e livres (Hosseinimehr *et al.*, 2008).

A administração intraperitoneal do extrato de frutos de *C. microphylla*, (dose de 200 mg/kg) antes da irradiação, reduziu o estresse oxidativo e a genotoxicidade em células da medula óssea de ratos submetidos à radiação gama (Hosseinimehr *et al.*, 2007; Hosseinimehr *et al.*, 2008).

***Ginkgo biloba* (Cycadaceae)**

G. biloba é uma planta de origem chinesa utilizada mundialmente no sistema moderno de medicina para o tratamento da circulação (Kleijnen & Knipschild, 1992) e distúrbios de equilíbrio (Haguenauer *et al.*, 1986), asma e senilidade. É muito utilizada também no tratamento de distúrbios cerebrais devido ao envelhecimento e hipoxia (Oberpichler *et al.*, 1988).

Contém cerca de 300 compostos, incluindo ácido ascórbico, α -caroteno, β -caroteno, flavonóides (kaempferol, quercetina, miricetina, ginkgetin, isoginkgetin, etc.), cumarinas, catequinas, ginkgolides, bilobalide, rhamnetin e γ -tocoferol (De Feudis, 1991), muitos dos quais individualmente em forma isolada, produzem efeitos radioprotetores.

O extrato de *G. biloba* é conhecido por seu elevado efeito antioxidante e por atenuar o estresse oxidativo (Arora *et al.*, 2005). Ele se mostrou eficaz para tratar trabalhadores contaminados por radiação no acidente de Chernobyl quando uma dose oral de 40 mg/dia dia foi administrada 3 vezes ao dia durante 2 meses (Emerit *et al.*, 1995). A administração via

intravenosa do extrato etanólico das folhas de *G. biloba* na dose de 100 μ g/mL, diminuiu o edema vasogênico observado em pacientes após irradiação do cérebro (Arora *et al.*, 2005; Hannequin *et al.*, 1986). O extrato foliar a uma concentração de 100 μ g/mL protegeu as células neuronais cerebelares de ratos contra a apoptose induzida pelo radical hidroxila (Arora *et al.*, 2005; Ni *et al.*, 1996).

***Ocimum sanctum* Linn**

O. sanctum Linn é uma erva medicinal indiana amplamente distribuída nas regiões semi-tropicais e tropicais do país. Praticamente todas as partes desta planta são usadas nos sistemas de medicina tradicionais, ayurvédicos e Siddha para tratar uma infinidade de doenças humanas, como infecções, doenças da pele, distúrbios hepáticos, resfriado comum e tosse, febre malária e como antídoto para mordidas por cobras e insetos venenosos (Arora *et al.*, 2005 apud Satyavati *et al.*, 1987). Possui atividade antibacteriana (Phadke & Kulkarni, 1989), antifúngica (Rai, 1996), hipoglicêmica (Chattopadhyay, 1999), antiinflamatória (Godhwani *et al.*, 1987; Singh &

Agrawal, 1991; Singh *et al.*, 1996), antiviral (Kumar *et al.*, 1997), antioxidante (Uma Devi, 2001), antiulcera (Dharmani *et al.*, 2002), anticancerígena (Uma Devi, 2001), hepatoprotetora (Chattopadhyay *et al.*, 1992), analgésica (Godhwani *et al.*, 1987) e imunoestimulantes (Godhwani *et al.*, 1988).

As folhas e o caule de *O. sanctum* contêm vários constituintes, incluindo o apigenin, o carvacrol, o cirsilineol, a cirsimaritina, o eugenol, a isoximonina, a luteolina, o eugenol de metilo, a orientina, o ácido rosmarínico, o ácido ursólico, vicenin (Nair & Gunasegaran, 1982). No extrato etanólico foi relatada a presença de vicenin-2, ácido rosmarínico, galuteolina, ácido glicosílico de cirsilineol, éster metílico do ácido gálico, éster etílico do ácido gálico, ácido protocatequico, ácido vanílico, vanilina e ácido caféico (Norr & Wagner, 1992).

O extrato foliar de *O. sanctum*, quando administrado via intraperitoneal na dose de 10 mg/kg por dia durante 5 dias, antes da irradiação de corpo de inteiro com doses letais e sub-letais de radiação gama, aumentou a sobrevivência de ratos, promovendo a recuperação e regeneração

de células progenitoras hematopoiéticas (células-tronco) (Arora *et al.*, 2005; Ganasoundari *et al.*, 1997). Além disso, o extrato de *O. sanctum* também protegeu o fígado do ratos contra a peroxidação lipídica induzida por radiação, aumentando os níveis de glutathiona reduzida (GSH), GSH-transferase, GSH-peroxidase e redutase, bem como superóxido dismutase (SOD) (Arora *et al.*, 2005).

***Panax ginseng* CA Meyer**

O *P. ginseng*, conhecido como ginseng, é uma planta utilizada na medicina oriental tradicional para o tratamento de diversas doenças. Possui propriedades adaptogênicas, antiestresse, antitumorais, antioxidantes, antienvelhecimento, antifúngicas e rejuvenescedoras (Keum *et al.*, 2000; Kim *et al.*, 1993, 1998, 2002; Lam & Ng, 2002).

O caule e as folhas de ginseng contêm ginsenosídeos - Rb-1, Rb-2, Rc, Rd, Re, Rf, Rg-1, Rg-2, Rg-3, kaempferol, triofolina, salicílico, p-coumaric, gentisic e cafeico ácidos, enquanto as raízes foram relatadas como contendo panaxan A, B, C, D, E, F, G, H, polissacarídeos ácidos,

tripalmatina, panxinol, panaxytriol, linoleína, ácido palmítico, β -sitoserol (Dewick, 2001).

O extrato total de *P. ginseng* promoveu a recuperação da contagem de trombócitos e eritrócitos no sangue de camundongos após a irradiação gama, o aumento da formação endógena de colônias no baço destes animais e também a redução da apoptose em células da mucosa jejunal (Arora *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2001). O extrato aquoso de *P. ginseng*, também possui atividades imunológicas tais como indução de várias citocinas nas células do baço, incluindo o tipo Th1 (IL-2, IL-12, IFN- γ), Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10) e pró-inflamatório (IL-1, IL-6, TNF- α) sob condições *in vitro* (Arora *et al.*, 2005; Sonoda *et al.*, 1998), atividade mitogênica, capacidade de estimular células assassinas naturais (NK), células assassinas ativadas por linfocinas (LAK) e macrófagos (Arora *et al.*, 2005; Song *et al.*, 2002).

Uva negra

Os efeitos radiomodificadores da uva negra e de seus subprodutos em roedores já foram demonstrados em alguns estudos recentes. Foi

demonstrado que o suco de uva negra, devido à presença de compostos fenólicos com alta atividade antioxidante, é um radiomodificador em potencial contra os danos no coração, causado durante o estresse da SAR (Freitas *et al.*, 2012). Em outro estudo, a análise por HPLC mostrou a presença do resveratrol e dos flavonóides quercetina e rutina (Machado *et al.*, 2011). A suplementação com suco de uvas negras demonstrou capacidade de proteger o baço da peroxidação lipídica após irradiação gama (Freitas *et al.*, 2013), bem como de restaurar o sistema antioxidante primário do fígado de ratos 15 dias após irradiação com raios X, protegendo este órgão contra a peroxidação lipídica (Andrade *et al.*, 2009a; Andrade *et al.*, 2011), além de parecer ser eficaz na diminuição em até 60% da perda de peso corporal característica na SAR, em animais irradiados com raios X (Andrade *et al.*, 2009a).

Licopeno

O pré-tratamento com licopeno, que pode ser obtido dos tomates e de seus subprodutos, apresentou efeito radiomodificador, diminuindo

os níveis de peroxidação lipídica, protegendo o fígado de ratos contra os danos induzidos pela radiação X e contra danos causados ao DNA, após irradiação de corpo inteiro (Srinivasan *et al.*, 2014).

Aloe vera

A análise do extrato etanólico do gel de folha de *A. vera* revelou elevada propriedade antioxidante deste vegetal, diminuindo a peroxidação lipídica e aumentando significativamente os níveis de glutathione reduzida, além das atividades das enzimas superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e glutathione-S-transferase no fígado e nos rins de ratos diabéticos (Rajasekaran *et al.*, 2005). Devido à sua elevada capacidade antioxidante, este composto vegetal tem grande potencial radiomodificador, sendo necessários estudos adicionais para sua comprovação.

Curcumina

A Curcumina apresentou atividade radiomodificadora quando administrada antes da irradiação, eliminando radicais livres e

restaurando a atividade específica do sistema de enzimas reguladoras (glioxalase) responsáveis pela regeneração dos tecidos do baço e fígados irradiados (Choudhary *et al.*, 1999). A curcumina, em combinação com a radiação, apresentou também efeitos radiosensibilizantes em uma linha de células de câncer de próstata mutante, melhorando significativamente a inibição clonogênica induzida por radiação e induzindo a apoptose das células cancerígenas (Chendil *et al.*, 2004; Sebastião *et al.*, 2014).

CONCLUSÕES

Como demonstrado nesta revisão, muitas plantas possuem características radiomodificadoras, podendo evitar ou amenizar danos causados pelas radiações ionizantes. Todavia, ainda são necessários ensaios e estudos clínicos para a comprovação de tais características dos extratos vegetais e também para identificar os compostos bioativos responsáveis pela radiomodificação, além de testes de toxicidade e segurança para uso desses extratos em humanos.

Por outro lado, a descoberta de plantas que possam atuar como radiosensibilizadoras para células tumorais e/ou como radiomodificadoras para células saudáveis, pode tornar mais barata e eficiente a radioterapia, já que podem não só melhorar os resultados do tratamento, mas também evitar uma série de efeitos mutagênicos/cancerígenos causados pela interação com a radiação.

Ressaltamos ainda que a maioria dos extratos testados exibiu suas propriedades radiomodificadoras quando administrados antes da irradiação, o que evidencia a importância de testes com plantas que possam ser usadas para o tratamento de pessoas já expostas a altas doses de radiação ionizante, seja esta exposição acidental ou não.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL PK AND GOEL, HC. 2002. Protective effect of RH-3 with special reference to radiation induced micronuclei in mice bone marrow. *Indian j Exp Biol* 40:525-530.
- ANDRADE ER, PICCOLI JCE, CRUZ IBM, ROCHA JBT, ANDRADE V, GONZALÉZ P, BAUERMAN LF, BARRIO JP. 2009a. Effect Of Black Grape Juice Intake On Liver Lipoperoxidation And Body Weight Loss In Whole Body X-Irradiated Rats. *J Med Chem Biol Radiol Def* 7:1-12.
- ANDRADE ER, PICCOLI JCE, CRUZ IBM, ROCHA JBT, GARZO E, MARINA R, MAURIZ JL, GONZALÉZ P AND BARRIO JP. 2009b. Radiomodifying effect of organic grape juice supplementation on hematological parameters and organ weight in whole-body X-irradiation in rats. *Nut Hosp* 24(3):297-303.
- ANDRADE ER, CRUZ IBM, ANDRADE VVR, PICCOLI JCE, GONZÁLEZ- GALLEGO J, BARRIO JP AND GONZALÉZ P. 2011. Evaluation of the potential protective effects of ad libitum black grape juice against liver oxidative damage in whole-body acute X-irradiated rats. *Food Chem Toxicol* 49(4):1026 –1032.

- ARORA R *et al.* 2005. Radioprotection by Plant Products: Present Status and Future Prospects. *Phytother Res* 19(1):1-22.
- ASSAYED ME. 2010. Radioprotective effects of black seed (*Nigella sativa*) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 32(2):284–296.
- AUSTIN A. 2008. A Review on Indian Sarsaparilla, *Hemidesmus indicus* (L.) R. Br. *J Biol Sci* 8(1):1-12.
- BALIGA MS AND RAO S. 2010. Radioprotective potential of mint: A brief review. *J Cancer Res Ther* 6(3):255-263.
- BALIGA MS, BHAT HP, PEREIRA MM, MATHIAS N AND PONEMONE V. 2010. Radioprotective Effects of *Aegle marmelos* (L.) Correa (Bael): A Concise Review. *J Altern Complement Med* 16(10):1109–1116.
- BEUTNER KR AND VON KROGH G. 1990. Current status of podophyllotoxin for the treatment of genital warts. *Semin Dermatol* 9(2):148-151.
- BLASKO G AND CORDELL GA. 1988. Recent Developments in the Chemistry of Plant derived Anticancer Agents. In *Economic and Medicinal Plant Research*, Wagner H, Hiroshi H, Farnsworth NR (eds). Academic Press: London.
- BRINKHAUS B, LINDNER M, SCHUPPAN D AND HAHN EG. 2000. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medicinal plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 7(5):427–448.
- CHACKO T, MENON A, MAJEED T, NAIR SV, JOHN NS AND NAIR CKK. 2017. Mitigation of whole-body gamma radiation–induced damages by *Clerodendron infortunatum* in mammalian organisms. *J Radiat Res* 58(3):281-291.

- CHAN Y, JIANG Z, QIN W, NI M, LI X AND HE Y. 1990. Chemical composition and characteristics of sea buckthorn fruit and its oil. *Chem Ind Forest Prod* 10:163–175.
- CHATTOPADHYAY RR. 1999. A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin. *J Ethnopharmacol* 67(3):367-372.
- CHATTOPADHYAY RR, SARKAR SK, GANGULY S, MEDDA C AND BASU TK. 1992. Hepatoprotective activity of *Ocimum sanctum* leaf extract against paracetamol induced hepatic damage in rats. *Indian J Pharmacol* 24:163-165.
- CHENDIL D, RANGA RS, MEIGOONI D, SATHISHKUMAR S AND AHMED MM. 2004. Curcumin confers radiosensitizing effect in prostate cancer cell line PC-3. *Oncogene* 23:1599–1607.
- CHENG TJ, PU JK, WU LW, MA ZR, CAO Z AND LI TJ. 1994. An preliminary study on hepato-protective action of seed oil of *Hippophae rhamnoides* L. (HR) and its mechanism of action. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 19(367–370):384.
- CHOUDHARY D, CHANDRA D AND KALE RK. 1999. Modulation of radioresponse of glyoxalase system by curcumin. *J Ethnopharmacol* 64(1):1–7.
- CIKMAN O, OZKAN A, ARAS AB, SOYLEMEZ O, ALKIS H, TAYSI, S AND KARAAYVAZ M. 2014. Radioprotective Effects of *Nigella Sativa* Oil Against Oxidative Stress in Liver Tissue of Rats Exposed to Total Head Irradiation. *J Invest Surg* 27(5):262–266.
- DAS S AND BISHT SS. 2013. The Bioactive and Therapeutic Potential of *Hemidesmus indicus* R. Br. (Indian Sarsaparilla) Root. *Phytother Res* 27(6):791-801.
- DE FEUDIS FV. 1991. *Ginkgo biloba* Extract (Egb 761): Pharmacological Activities and Clinical Applications. Elsevier: Paris.

- DEWICK PM. 2001. Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach, 2nd ed. Wiley: Chichester.
- DHARMANI P, KULSHRESTHA DK AND PALIT G. 2002. Evaluation of antiulcerogenic activity of crude drug extract of *Ocimum sanctum* Linn. Indian J Pharmacol 34:296-299.
- EMERIT I, OGANESIAN N, SARKISIAN T, ARUTYUNYAN R, POGOSIAN A, ASRIAN K, LEVY A AND CERNJAVSKI L. 1995. Clastogenic Factors in the Plasma of Chernobyl Accident Recovery Workers: Anticlastogenic Effect of Ginkgo biloba Extract. Radiat Res 144(2):198-205.
- FREITAS RB, AUGUSTI PR, ANDRADE ER, ROTHER FC, ROVANI BT, QUATRIN A, ALVES NM, EMANUELLI T AND BAUERMAN LF. 2012. Black grape juice protects spleen from lipid oxidation Induced by gamma radiation in rats. J Food Biochem 38(1):119-127.
- FREITAS RB *et al.* 2013. Effect of Black Grape Juice against Heart Damage from Acute Gamma TBI in Rats. Molecules 18(10):12154-12167.
- GANASOUNDARI A, UMA DEVI P AND RAO MN. 1997. Protection against radiation-induced chromosome damage in mouse bone marrow by *Ocimum sanctum*. Mutat Res 373(2):271– 276.
- GANDHI NM AND NAIR CKK. 2005. Radiation protection by *Terminalia chebula*: Some mechanistic aspects. Mol Cell Biochem 277:43–48.
- GODHWANI S, GODHWANI JL AND VYAS DS. 1987. *Ocimum sanctum*: an experimental study evaluating its anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activity in animals. J Ethnopharmacol 21(2):153-163.
- GODHWANI S, GODHWANI JL AND WAS DS. 1988. *Ocimum sanctum* – a preliminary study evaluating its immunoregulatory profile in albino rats. J Ethnopharmacol 24(2-3):193-198.

- GOEL HC *et al.* 2000c. A Process for Preparation of a Radioprotective Herbal Extract from *Hippophae rhamnoides*. Indian Patent filed, Patent Office, New Delhi, India.
- GOEL HC, KUMAR IP, SAMANTA N AND ARORA R. 2001c. A Process for Preparation of an Anticancer and Radioprotective Herbal Extract. Indian Patent filed, Patent Office, New Delhi, India.
- GOEL HC, PRASAD J, SINGH S, SAGAR RK, PREM KUMAR I AND SINHA AK. 2002a. Radioprotection by a herbal preparation of *Hippophae rhamnoides*, RH-3, against whole body lethal irradiation in mice. *Phytomedicine* 9:15-25.
- GOEL HC, KUMAR SS AND SHARMA AK. 2002c. Effects of *Podophyllum hexandrum* on radiation-induced delay of postnatal appearance of reflexes and physiological markers in rats irradiated in utero. *Phytomedicine* 9:447-454.
- GOEL HC, AGRAWALA PK, PATHANIA V AND MALHOTRA N. 2003. Immunomodulatory and cytoprotective role of RP-1 in gamma-irradiated mice. *Mol Biochem* 254(1-2):73-81.
- GOEL HC, PREM KUMAR I, SAMANTA N AND RANA SVS. 2003b. Induction of DNA-protein cross-links by *Hippophae rhamnoides*, implications in radioprotection and cytotoxicity. *Mol Cell Biochem* 245:57–67.
- GOEL A AND AGGARWAL BB. 2010. Curcumin, the Golden Spice From Indian Saffron, Is a Chemosensitizer and Radiosensitizer for Tumors and Chemoprotector and Radioprotector for Normal Organs. *Nutr Cancer* 62(7):919 – 930.
- GOWDEY G, LEE RK AND CARPENTER WM. 1995. Treatment of HIV-related hairy leukoplakia with podophyllum resin 25% solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79(1):64–67.

- GUPTA D, ARORA R, GARG AP AND GOEL HC. 2003. Radioprotection of mice liver mitochondria by *Hippophae rhamnoides* L. in vivo. In Proceedings of 3rd Biennial Conference on Hyperthermic Oncology and Medicine, Nanavati Hospital, Mumbai, India.
- HAGUENAUER JP, CANTENOT F, KOSKAS H AND PIERART H. 1986. Treatment of equilibrium disorders with Ginkgo biloba extract. A multicenter double-blind drug vs. placebo study. *Presse Med* 15(31):1569–1572.
- HANNEQUIN D, THIBERT A AND VASCHALDE Y. 1986. Development of a model to study the anti-edema properties of *Ginkgo biloba* extract. *Presse Med* 15(31):1575–1576.
- HOSSEINIMEHR SJ, AZADBAKHT M, MOUSAVI SM, MAHMOUDZADEH A AND AKHLAGHPOOR S. 2007. Radioprotective Effects of Hawthorn Fruit Extract Against Gamma Irradiation in Mouse Bone Marrow Cells. *J Radiat Res* 48(1):63-68.
- HOSSEINIMEHR SJ, AZADBAKHT M AND ABADI AJ. 2008. Protective effect of hawthorn extract against genotoxicity induced by cyclophosphamide in mouse bone marrow cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 25(1):51–56.
- HOSSEINIMEHR SJ. 2007. Trends in the development of radioprotective agents. *Drug Discov Today* 12(19-20):794-805.
- IANEV E, RADEV S, BALUTSOV M, KLOUCHEK E AND POPOV A. 1995. The effect of an extract of Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) on the healing of experimental skin wounds in rats. *Khirurgia (Sofia)* 48(3):30–33.
- JAGETIA GC, BALIGA MS AND VENKATESH P. 2005. Influence of seed extract of *Syzygium cumini* (Jamun) on mice exposed to different doses of gamma-radiation. *J Radiat Res* 46(1):59-65.
- JAGETIA GC, VENKATESH P AND BALIGA MS. 2004a. Evaluation of the radioprotective

effect of Bael leaf (*Aegle marmelos*) extract in mice. Int J Radiat Biol 80(4):281–290.

JAGETIA GC, VENKATESH P AND BALIGA MS. 2004b. Fruit Extract of *Aegle marmelos* Protects Mice Against Radiation-Induced Lethality. Integr Cancer Ther 3(4):323-332.

JAGETIA GC AND BALIGA MS. 2002. Influence of the leaf extract of *Mentha arvensis* Linn. (mint) on the survival of mice exposed to different doses of gamma radiation. Strahlenther Onkol 178(2):91-98.

JAGETIA GC. 2007. Radioprotective Potential of Plants and Herbs against the Effects of Ionizing Radiation. J. Clin biochem Nutr 40(2):74-81.

KAPOOR LD. 1990. Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants. CRC Press: Boca Raton, FL.

KEUM YS, PARK KK, LEE JM, CHUN KS, PARK JH, LEE SK, KUON H AND SURH YJ. 2000. Antioxidant and anti-tumor promoting

activities of the methanol extract of heat-processed ginseng. Cancer Lett 150(1):41–48.

KIM SH, CHO, CK, YOO SY, KOH KH, YUN HG AND KIM TH. 1993. In vivo radioprotective activity of Panax ginseng and diethyldithiocarbamate. In Vivo 7(5):467–470.

KIM KH, LEE YS, JUNG IS, PARK SY, CHUNG HY, LEE IR AND YUN YS. 1998. Acidic polysaccharide from Panax ginseng, Ginsan, induces Th1 cells and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2. Planta Med 64(2):110–115.

KIM SH, SON CH, NAH SY, JO SK, JANG SJ AND SHIN DH. 2001. Modification of radiation response in mice by *Panax ginseng* and diethyldithiocarbamate. In Vivo 15(5):407–411.

KIM YK, GUO Q AND PACKER L. 2002. Free radical scavenging activity of red ginseng aqueous extracts. Toxicology 172(2):149–156.

KLEIJNEN J AND KNIPSCHILD P. 1992.

Ginkgo biloba. Lancet 340(8828):1136–1139.

KUMAR R, SINGH DP, CHATURVEDI VK AND PATHAK RC. 1997. A note on antiviral property of neem (*Melia azadirachta*) and tulsi (*Ocimum sanctum*) against Newcastle disease virus. Indian J Comp Microbiol Immunol Infect Dis 18:192-193.

LAM SK AND NG TB. 2002. Pananotin, a potent antifungal protein from roots of the traditional Chinese medicinal herb *Panax notoginseng*. Plant Med 68(11):1024–1028.

LI TSC. 1999. Sea Buckthorn: New Crop Opportunity. Perspectives on New Crops and New Uses: In Janick J (ed.). ASHS Press: Alexandria, USA, 335–337.

LIU FM, LI ZX AND SHI S. 1998. Effect of total flavones of *Hippophae rhamnoides* L. on cultured rat heart cells and on cAMP level and adenylate cyclase in myocardium. Zhongguo Yao Li Xue Bao 9(6):539-542.

MACHADO MM, MONTAGNER GFFS, BOLIGON A, ATHAYDE ML, DA ROCHA MIUM, LERA JPB, BELLÓ C AND DA CRUZ IBM. 2011. Determination of polyphenol contents and antioxidant capacity of no-alcoholic red grape products (*Vitis labrusca*) from conventional and organic crops. Quim Nova 34(5):798–803.

MAGALHÃES VD. 2012. Efeito Radiomodificador do resveratrol em culturas de células de rabiomiossarcoma humano (RD) aplicando o teste do cometa. Dissertação de mestrado. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN-CNEN/SP, autarquia associada à Universidade de São Paulo.

MAISIN JR. 1998. Bacq and Alexander Lecture Chemical radioprotection, past, present, and future prospects. Int J Radiat Biol 73(4):443-450.

MIGLIATO KF, BABY AR, ZAGUE V, VELASCO MVR, CORRÊA MA, SACRAMENTO LVS AND SALGADO HRN.

2006. Ação Farmacológica de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. Acta Farm Bonaerense 25 (2):310-314.

MITTAL A, PATHANIA V, AGRAWALA P K, PRASAD J, SINGH S AND GOEL HC. 2001. Influence of *Podophyllum hexandrum* on endogenous antioxidant defence system in mice: possible role in radioprotection. J Ethnopharmacol 76(3):253-262.

MOHANDAS-RAO KG, MUDDANNA RAO S. AND GURUMADHVA RAO S. 2006.
CENTELLA ASIATICA (L.) LEAF EXTRACT TREATMENT DURING THE GROWTH SPURT PERIOD ENHANCES HIPPOCAMPAL CA3 NEURONAL DENDRITIC ARBORIZATION IN RATS.
EVID BASED COMPLEMENTARY ALTERN MED 3(3):349-57

NAGANO J, KONO S, PRESTON DL, MORIWAKI H, SHARP GB, KOYAMA K AND MABUCHI K. 2000. Bladder-cancer incidence in

relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors. Int J Cancer 86(1):132–138.

NAIK GH, PRIYADARSINI KI, NAIK DB, GANGABHAGIRATHI R AND MOHAN H. 2004. Studies on the aqueous extract of *Terminalia chebula* as a potent antioxidant and a probable radioprotector. Phytomedicine 11(6):530–538.

NAIR AGR AND GUNASEGARAN R. 1982. Chemical investigation of certain south Indian plants. Indian J Chem, 21B:979.

NAVARRO MVT, LEITE HJD, ALEXANDRINO JC AND COSTA EA. 2008. Controle de riscos à saúde em radiodiagnóstico: uma perspectiva histórica. Hist Cienc Saude-Manguinhos [online] 15(4):1039-1047.

NI Y, ZHAO B, HOU J AND XIN W. J. 1996. Preventive effect of *Ginkgo biloba* extract on apoptosis in rat cerebellar neuronal cells induced

by hydroxyl radicals. *Neurosci Lett* 214(2-3):115–118.

NIKULIN AA, IAKUSHEVA EN AND ZAKHAROVA NM. 1992. A comparative pharmacological evaluation of Sea Buckthorn, rose and plantain oil in experimental eye burn. *Eksp Klin Farmakol* 55(4):64–66.

NIKITIN VA, CHISTIYAKOV AA AND BUGAEVA VI. 1989. Therapeutic endoscopy in combined therapy of gastroduodenal ulcers. *Khirurgiia* 4:33–35.

NORR H AND WAGNER H. 1992. New constituents from *Ocimum sanctum*. *Planta Med* 58(6):574.

OBERPICHLER H, BECK T, ABDEL-RAHMAN MM, BIELENBERG GW AND KRIEGLSTEIN J. 1988. Effect of *Ginkgo biloba* constituents related to protection against brain damage caused by hypoxia. *Pharmacol Res Commun* 20(50):349–368.

OKUNO E. 2012. Efeitos biológicos das radiações ionizantes. Acidente radiológico de Goiânia. *Estud Av* 27(77):185-199.

PRASHANTH, B.K. *Clerodendrum infortunatum: Uses, Research, Remedies*. 2017. Disponível em: <<https://easyayurveda.com/2017/03/12/bhandira-clerodendrum-infortunatum/>>.

PHADKE SA AND KULKARNI SD. 1987. Screening of in vitro antibacterial activity of *Terminalia chebula*, *Eclapta alba* and *Ocimum sanctum*. *Indian J Med Sci* 43:113-117.

PLANTS FOR A FUTURE. Instituição de caridade cujos objetivos são pesquisar e fornecer informações sobre horticultura ecologicamente sustentável, como parte integrante dos projetos que envolvem a diversidade de espécies e os princípios da permacultura. Disponível em: <http://www.pfaf.org/USER/Plant.aspx?LatinName=Astragalus+complanatus>.

PRATHEESHKUMAR P AND KUTTAN G.

2011. Protective role of *Vernonia cinerea* L. against gamma radiation_induced immunosuppression and oxidative stress in mice. *Hum Exp Toxicol* 30(8):1022–1038.

PREM KUMAR I, SAMANTA N AND GOEL

HC. 2002. Modulation of chromatin organization by RH-3, a preparation of *Hippophae rhamnoides*, a possible role in radioprotection. *Mol Cell Biochem* 238(1-2):1–9.

QIL, LIU, CY, WU WQ, GU ZL AND GUO CY.

2011. Protective effect of flavonoids from *Astragalus complanatus* on radiation induced damages in mice. *Fitoterapia* 82(3):383–392.

RAI MK. 1996. In vitro evaluation of medicinal plant extracts against *Pestalotiopsis mangiferae*. *Hindustan Antibiot Bull* 38(1-4):53 -56.

RAJASEKARAN S, SIVAGNANAM K AND

SUBRAMANIAN S. 2005. Antioxidant effect of *Aloe vera* gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep* 57(1):90-96.

RASTOGI L, FERAZ S, PANDEY BN, JAGTAP A AND MISHRA KP. 2010. Protection against radiation-induced oxidative damage by an ethanolic extract of *Nigella sativa* L. *Int J Radiat Biol* 86(9):719–731.

RASTOGI RP AND MEHROTRA BN. 1991.

Compendium of Indian Medicinal Plants. Central Drug Research Institute (CDRI) and Publications and Information Directorate, Council of Scientific and Industrial Research (CSIR). New Delhi, India 3:420.

RASTOGI RP AND MEHROTRA BN. 1995.

Compendium of Indian Medicinal Plants. Central Drug Research Institute (CDRI) and Publications and Information Directorate, Council of Scientific and Industrial Research (CSIR). New Delhi, India 4:930.

SALIN CA, SAMANTA N AND GOEL HC.

2001. Protection of mouse jejunum against lethal irradiation by *Podophyllum hexandrum*. *Pythomedicine* 8(6):413-422.

SAMANTA N AND GOEL HC. 2002. Protection against radiation induced damage to spermatogenesis by *Podophyllum hexandrum*. *J Ethnopharmacol* 81(2):217–224.

SAMARTH RM, GOYAL PK AND KUMAR A. 2001. Modulatory effect of *Mentha piperita* (Linn.) on serum phosphatases activity in Swiss albino mice against gamma irradiation. *Indian J Exp Biol* 39(5):479-482.

SAMARTH RM, GOYAL PK AND KUMAR A. 2002. Modulation of serum phosphatases activity in Swiss albino mice against gamma irradiation by *Mentha piperita* Linn. **Phytother Res** 16(6):586-589.

SAMARTH RM AND KUMAR A. 2003. *Mentha piperita* (Linn.) leaf extract provides protection against radiation induced chromosomal damage in bone marrow of mice. **Indian J Exp Biol** 41(3):229-237.

SANTOS GS. 2011. Avaliação do efeito radiomodificador da própolis em células de ovário de hamster chinês (CHO-K1) e em células tumorais de próstata (PC3), irradiadas com CO-60. Dissertação de mestrado. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN-CNEN/SP, autarquia associada à Universidade de São Paulo.

SANTOS FTJ. 2013. Avaliação do efeito radiomodificador de substâncias líquênicas. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Energia Nuclear.

SANJAY K. 2000. India's government promotes traditional healing practices. *Lancet* 355(9211):1252.

SARMA DNK, KHOSA RL, CHANSOURIA JPN AND SAHAI M. 1995. Antiulcer activity of *Tinospora cordifolia* Miers and *Centella asiatica* Linn extracts. *Phytother Res* 9(8):589–590.

- SAHA S, MUKHERJEE A, BISWAS S, CHOUDHURY D, SAHA J, PAL, S, SARKAR M AND KOLE RK. 2018. Formulation and chemical characterization of *clerodendrum infortunatum* leaf extract in relation to anti-fungal activity. HELIYON 4(12):E01047.
- SATYAVATI GV AND GUPTA KA. 1987. Medicinal Plants of India, Indian Council of Medical Research: New Delhi 2:396.
- SEBASTIÀ N, MONTORO A, HERVÁS D, PANTELIAS G, HATZI VI, SORIANO JM, VILLAESCUSA JI AND TERZOUDI GI. 2014. Curcumin and trans-resveratrol exert cell cycle-dependent radioprotective or radiosensitizing effects as elucidated by the PCC and G2-assay. Mut Res 766–767:49–55.
- SEGRETO HRC. AND SEGRETO RA. 2000. Revisão e atualização em radiobiologia. Aspectos celulares, moleculares e clínicos. Folha Med 119:9-27.
- SELZER E AND HEBAR A. 2012. Basic principles of molecular effects of irradiation. Wien Med Wochenschr 162(3-4):47-54.
- SHARMA RK *et al.* 2004. Radioprotective efficacy of *Hippophae rhamnoides*. In Proceedings of the Seminar on Sea Buckthorn: A Resource for Environment, Health and Economy. Directorate of Life Sciences, Defence Research and Development Organization: New Delhi 21-22.
- SHARMA J. AND SHARMA R. 2002. Radioprotection of Swiss albino mouse by *Centella asiatica* extract. Phytother Res 16(8):785-786.
- SHETTY TK, SATAV JG AND NAIR CKK. 2005. Radiation Protection of DNA and Membrane *in vitro* by Extract of *Hemidesmus Indicus*. Phytother Res 19(5):387–390.
- SILVA IMS. 2009. Polpa de *Punica granatum* L. como radiomodificador em camundongos sob indução tumoral. Dissertação de mestrado.

Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Tecnologia e Geociências – Departamento de Energia Nuclear.

SINGH J AND SHAH NC. 1994. Podophyllum: A Review. *Curr Res Med Aromat Plants* 16(2):53–83.

SINGH S, MAJUMDAR DK AND REHAN HM. 1996. Evaluation of anti-inflammatory potential of fixed oil of *Ocimum sanctum* (holybasil) and its possible mechanism of action. *J Ethnopharmacol* 54(1):19-26.

SINGH S AND AGRAWAL SS. 1991. Anti-asthmatic and anti-inflammatory activity of *Ocimum sanctum*. *Int J Pharmacogn* 29(4):306-310.

SOARES FAA, CORTE CLD, ANDRADE ER, MARINA R, GONZÁLEZ P & BARRIO J P. 2014. Purple grape juice as a protector against acute x-irradiation induced alterations on mobility, anxiety, and feeding behaviour in mice. *Nutr Hosp* 29(4):812-821.

SONG JY, HAN SK, SON EH, PYO SN, YUN YS AND YI SY. 2002. Induction of secretory and tumoricidal activities in peritoneal macrophages by ginsan. *Int Immunopharmacol* 2(7):857–865.

SONODA Y, KASAHARA T, MUKAIDA N, SHIMIZU N, TOMODA M AND TAKEDA T. 1998. Stimulation of interleukin-8 production by acidic polysaccharides from the root of *Panax ginseng*. *Immunopharmacology* 38(3):287–294.

SRINIVASAN M, KALPANA KB, DEVIPRIYA N AND MENON VP. 2014. Protective effect of lycopene on whole body irradiation induced liver damage of Swiss albino mice: Pathological evaluation. *Biomed Prev Nutr* 4(2):87-94.

SRIVASTAVA R, SHUKLA YN AND KUMAR S. 1997. Chemistry and pharmacology of *Centella asiatica*: a review. *J Med Arom Plant Sci* 19:1049–1056.

TAN PV, NJIMI CK AND AYAFOR JF. 1997.

Screening of some African medicinal plants for antiulcerogenic activity: part I. *Phytother Res* 11(1):45–47.

UMA DEVI P. 2001. Radioprotective, anticarcinogenic and antioxidant properties of the Indian holy basil, *Ocimum sanctum* (Tulasi). *Indian J Exp Biol* 39(3):185–190.

VOKOVIC-GACIC B AND SIMIC D. 1993. Identification of natural antimutagens with modulating effects on DNA repair. *Basic Life Sci* 61:269-277.

XIAO M, YANG Z, JIU M, YOU J AND XIAO R. 1992. The antigastroulcerative action of β -cytosterol- β -D-glucoside and it's aglycan in rats. *Hua-His-I-Ko-ta-Hsueh-Hsueh-Pao* 23:98–101.

ZHANG MS. 1987. A control trial of flavonoids *Hippophae rhamnoides* L. in treating ischemic heart disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 15(2):97–99.

WEISS JF AND LANDAUER MR. 2003. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology* 189(1-2):1-20.

WONG SK, TSUI SK, KWAN SY, SU XL AND LIN RC. 2000. Identification of characterization of *Podophyllum emodi* by API-LC/MS/ MS. *J Mass Spectrom* 35:1246–1251.