

O USO DE *GINKGO BILOBA* PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Ellen Onara Rodrigues Santos Juvino⁽¹⁾; Tayse Gabrielly Leal da Silva⁽²⁾; Nyanne Leal do Monte⁽³⁾; Evanilza Maria Marcelino⁽⁴⁾; Saulo Rios Mariz⁽⁵⁾.

1. *Voluntária pelo Programa de Educação Tutorial (PET) em Fitoterapia – Conexões de Saberes Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).*

E-mail: ellenonaraa@gmail.com.

2. *Bolsista pelo Programa de Educação Tutorial (PET) em Fitoterapia – Conexões de Saberes Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).*

1. *Bolsista pelo Programa de Educação Tutorial (PET) em Fitoterapia – Conexões de Saberes Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).*

2. *Bolsista pelo Programa de Educação Tutorial (PET) em Fitoterapia – Conexões de Saberes Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)*

3. *Professor Doutor em Farmacologia de Produtos Naturais. Docente de Farmacologia. CCBS-UFCG. Tutor do Programa de Educação Tutorial- PET-Fitoterapia.*

E-mail: sjmariz22@hotmail.com.

RESUMO A espécie *Ginkgo biloba* L. é o tipo vegetal mais antigo da terra, sendo chamado de “fóssil vivo” e o único representante da família Ginkgoaceae. Laboratórios farmacêuticos do mundo inteiro afirmam que o extrato de GB pode aumentar a concentração, melhorar a memória e aliviar sintomas de demência. No entanto, os estudos clínicos controlados são insuficientes para comprovar tal suposição. Desse modo, o objetivo desse trabalho é fazer um levantamento bibliográfico acerca da ação terapêutica dessa espécie no controle dos distúrbios neurológicos presentes em seres humanos. Por meio de uma revisão integrativa, foram pesquisados artigos nas bases de dados (MEDLINE, SciELO, LILACS, PubMed, PERIÓDICO CAPES) e selecionados 08 artigos ao total. Dos estudos, boa parte abordaram a eficácia e a tolerabilidade da *Ginkgo biloba* no comprometimento cognitivo, na demência e em outros distúrbios neurológicos. Desse modo, a presente revisão mostrou que a espécie *Ginkgo biloba* parece ser eficaz no tratamento de distúrbios neurológicos, mostrando assim a importância do conhecimento empírico, que pode ultrapassar estudos científicos de validação e promoção da fitoterapia racional.

DESCRITORES: “*Ginkgo biloba*”, “fitoterapia”, “terapêutica” e “distúrbios neurológicos”.

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com fins medicinais para tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), até hoje, em alguns países em desenvolvimento, mais de 80% da população utiliza a medicina tradicional no cuidado de saúde, incluindo o uso de plantas e, por essa razão, passou a incentivar o resgate do conhecimento tradicional e seu uso racional (PIOVEZAN, 2011).

A fitoterapia é um método de tratamento caracterizado pela utilização de plantas medicinais em suas diversas preparações, constituindo uma modalidade de terapia integrativa e complementar diante das necessidades de saúde. No Brasil existem duas políticas nacionais que incentivam a implementação desta terapia. A Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), ambas aprovadas em 2006, sendo que a PNPMF foi atualizada em 2017 (BRASIL, 2006 (a); BRASIL, 2006 (b); BRASIL, 2017) incrementaram a discussão sobre a oportunidade, a importância, as dificuldades, as facilidades e as vantagens da implementação da Fitoterapia no SUS.

A Resolução da Diretoria Colegiada 20/2014 divide os produtos derivados de plantas em duas categorias, sendo a primeira sobre os medicamentos fitoterápicos que devem apresentar segurança e eficácia através de ensaios clínicos e, por segundo, os produtos tradicionais fitoterápicos que poderão ser registrados através da comprovação da tradicionalidade. (RDC, 2014).

A espécie *Ginkgo biloba* L. encontra-se entre as espécies vegetais mais antigas da terra, sendo chamado de “fóssil vivo”. É o único representante da família Ginkgoaceae (Singh et al., 2008). Os poucos exemplares que sobreviveram foram encontrados na China e em parte da Ásia, sendo que devido ao desmatamento, o *Ginkgo biloba* novamente quase se tornou extinto. Atualmente esta espécie encontra-se preservada pelo cultivo humano devido ao seu valor ornamental, comercial e terapêutico. (CUNHA et al., 2003).

O nome ginkgo vem da palavra chinesa *sankyo* o que significa “damasco do campo”, em referência ao pseudofruto totalmente maduro, os quais lembram damascos; enquanto o termo biloba foi atribuído a aparência de suas folhas (bilobular), o que se assemelha a um pé de pato. A árvore do *Ginkgo biloba* apresenta uma casca de cor acinzentada que pode chegar a

medir mais de 40 metros de altura e, com relação a sua circunferência, já foram relatadas no oriente plantas com 10 a 20 metros (WHO, 1999; Hansel et al., 2002).

Laboratórios farmacêuticos do mundo inteiro afirmam que o extrato de GB pode aumentar a concentração, melhorar a memória e aliviar sintomas de demência. Faltam, no entanto, estudos clínicos controlados que comprovem tal suposição. Mesmo com a carência de evidências científicas, cerca de 240 bilhões de dólares em produtos derivados do GB são vendidos nos Estados Unidos da América anualmente. (FILHO, A.C. et al. 2010).

Os principais constituintes químicos presentes no extrato das folhas de *G. biloba* L. são: os flavonóides, biflavonóides e os terpenóides lactônicos (ginkgolídeos e bilobalídeos) (Fleming, 2000; Ferro, 2006). Os flavonóides contêm principalmente como aglicona e glicosídeos, o canferol, a quercetina e a isoramnetina e os biflavonóides a amentoflavona, a bilobetina, a ginkgetina e a isoginkgetina. Dentre os demais compostos se destacam os diterpenos (ginkgolídeos A, B, C, J, K, L e M) e os sesquiterpenos (bilobalídeos) (Singh et al., 2008).

Desse modo, por sua importância terapêutica, o objetivo desse trabalho é fazer um levantamento bibliográfico acerca da sua ação terapêutica relacionada a distúrbios neurológicos presentes em seres humanos.

METODOLOGIA

Por meio de uma revisão integrativa, o presente artigo analisa a produção científica acerca da ação terapêutica da espécie *Ginkgo biloba*, relacionada a distúrbios neurológicos. Utilizou-se um processo de sistematização e análise dos resultados dirigidos à compreensão de um determinado tema de pesquisa, a partir de estudos independentes. Esse tipo de revisão requer a realização de algumas etapas, as quais foram aplicadas no estudo: seleção da pergunta de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, categorização dos estudos selecionados, análise crítica dos resultados, interpretação e síntese das informações coletadas (SOUZA, 2010).

A primeira etapa constituiu na escolha da temática, e conseqüentemente, dos objetivos a serem alcançados. Assim, a presente revisão integrativa teve como pergunta norteadora: O que a literatura apresenta acerca do efeito terapêutico da *Ginkgo biloba* para o tratamento dos transtornos neurológicos?

Após esta etapa, os critérios de inclusão dos artigos foram: abordar propriedades terapêuticas da espécie *Ginkgo biloba* acerca dos distúrbios neurológicos presentes em seres

humanos; ser classificado como original; estar disponível na íntegra, em revista eletrônica e gratuita; estar publicado em português, inglês ou espanhol, estar indexado em uma das bases de dados pesquisadas (MEDLINE, SciELO, LILACS, PubMed, PERIÓDICO CAPES) e ter sido publicado entre os anos de 2000 e 2016. Os critérios de exclusão foram: ser classificado como editorial, carta ao editor ou trabalhos que não abordassem a temática em questão. Foram encontrados 397 artigos, que destes apenas 08 estavam de acordo com os critérios estabelecidos.

Utilizaram-se como descritores: “*Ginkgo biloba*”, “fitoterapia”, “terapêutica” e “distúrbios neurológicos” e como keywords: “*Ginkgo biloba*”, “*phytotherapy*”, “*therapeutics*” and “*nervous system diseases*”. Após a leitura dos materiais, as informações foram selecionadas, discutidas, interpretadas e descritas no texto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta seção apresenta a análise dos resultados do presente estudo, que teve como objetivo verificar a ação terapêutica da espécie *Ginkgo biloba*, relacionada a distúrbios neurológicos. Os dados foram extraídos dos artigos selecionados para análise, mediante leitura cuidadosa e preenchimento do instrumento de coleta de dados. Esse procedimento facilitou a interpretação dos achados de cada estudo e fundamentou os comentários aqui apresentados (Quadro 01 e Quadro 02).

Quadro 1- Apresenta a síntese geral dos artigos com nome do artigo, autor(es), revista publicada e ano de publicação.

TÍTULO DO ARTIGO	AUTORES	REVISTA/ANO
Neuropsychiatric symptoms in dementia and the effects of <i>Ginkgo biloba</i> extract EGb 761 treatment: additional results from a 24-week randomized, placebo-controlled trial.	HOERR, A. N. R.	Journal of Clinical Trials, 2016.
Efficacy and Adverse Effects of <i>Ginkgo Biloba</i> for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis.	TAN, M. S. e col.	Journal of Alzheimer's Disease, 2015.
The <i>in vivo</i> neuromodulatory effects of the herbal medicine <i>Ginkgo biloba</i> .	WATANABE, C. M. H. e colaboradores.	PNAS, 2001.

<i>Ginkgo biloba</i> e memória: mito ou realidade?	FORLENZA, O. V.	Rev. Psiq. Clín.,2003.
<i>Ginkgo biloba</i> e memória - revisão sistemática.	FILHO, A. C. e col.	Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., 2010.
<i>Ginkgo biloba</i> for Preventing Cognitive Decline in Older Adults.	SNITZ, B. E. e col.	JAMA, 2009.
<i>Ginkgo biloba</i> Extract: Mechanisms and Clinical Indications.	DIAMOND, B. J. e col.	Arch Phys Med Rehabil, 2000.
The memory enhancing effects of a <i>Ginkgo biloba</i> / <i>Panax ginseng</i> combination in healthy middle-aged volunteers.	WESNES, K.A. e col.	Psychopharmacology, 2000.

Nos estudos feitos por Kleijnen e Knipschild, o extrato de *Ginkgo biloba*, denominado EGb 761, mostrou conter porcentagens específicas de glicosídeos de ginkgoflavonas (24%) e terpenóides (6%), entre esses últimos os bilobalídeos e os ginkgolídeos A, B, C, M e J. A ação combinada dos diferentes princípios ativos presentes no extrato promove o incremento do suprimento sanguíneo cerebral pela vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos. O EGb 761, também exerce ações neuroprotetoras e antiapoptóticas. (BIRKS et al., 2002).

De acordo com Tan, et al. o EGb761 a 240 mg / dia é capaz de estabilizar ou retardar o declínio na cognição, função, comportamento e comprometimento cognitivo e demência, especialmente em pacientes com sintomas neuropsiquiátricos. (TAN et al.,2015).

Quadro 2 - Apresenta a síntese geral do conteúdo científico contido nos artigos como métodos, resultados e conclusões dos autores.

REFERÊNCIA	METODOLOGIA	RESULTADO	CONCLUSÃO
HOERR, A. N. R., 2016.	Estudo multicêntrico, duplo-cego, realizado com 410 ambulatoriais com demência leve a moderada e sintomas neuropsiquiátricos clinicamente significativos.	Os escores de estresse composto pelo paciente neuropsiquiátrico melhoraram significativamente no tratamento com EGb 761 do que com placebo.	EGb 761 em doses diárias de 240 mg aliviou os sintomas neuropsiquiátricos de demência e reduziu o sofrimento relacionado ao paciente.
TAN, M. S. et al, 2015.	Foram pesquisados estudos randomizados controlados elegíveis de	Nos escores de mudança para a cognição e atividades na vida diária	EGb761 a 240 mg / dia é capaz de estabilizar ou

	<p>terapia <i>Ginkgo biloba</i> (EGb761), em pacientes com comprometimento cognitivo e demência.</p>	<p>foram a favor no EGb761 comparado ao placebo.</p>	<p>retardar o declínio na cognição, função, comportamento e comprometimento cognitivo e demência, especialmente em pacientes com sintomas neuropsiquiátricos.</p>
<p>FILHO, A. C. et al, 2010.</p>	<p>Revisão sistemática da literatura dos últimos dez anos dos estudos clínicos duplo cegos, randomizados, placebo-controlados, publicados na língua inglesa.</p>	<p>De um total de 15 artigos obtidos nesta pesquisa, 12 foram selecionados para tabulação. Dos quais 41,67% atingiram a escala de JADAD e 58,33% não obtiveram o escore mínimo desejável para validação do trabalho (JADAD > 2).</p>	<p>Não houve diferença significativa entre GB e placebo nas escalas de avaliação cognitiva. O uso de <i>Ginkgo biloba</i> parece ser seguro, pois a taxa de eventos adversos nos estudos descritos é similar à do placebo.</p>
<p>SNITZ, B. E. et al, 2009.</p>	<p>Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 3069 habitantes da comunidade, com idades entre 72 a 96 anos.</p>	<p>Taxas anuais de declínio nos escores z não diferiram entre <i>Ginkgo biloba</i> e placebo de grupos em qualquer domínio, incluindo memória, atenção, habilidades visoespaciais e funções executivas. Para o 3MSE e o ADAS-Cog, as taxas de mudança variaram de acordo com a linha de base status cognitivo, mas não houve diferenças nas taxas de mudança entre os grupos de tratamento.</p>	<p>Comparado com placebo, o uso de <i>Ginkgo biloba</i> (120 mg/2x ao dia) não resulta em menor declínio cognitivo nos idosos com cognição normal ou com comprometimento cognitivo.</p>

FORLENZA, O. V., 2003.	Foram pesquisados estudos clínicos randomizados acerca da eficácia da Gb em transtornos demenciais e interpretada com base em limitações metodológicas e também na gravidade da demência das amostras selecionadas.	Os estudos sugeriram que o tratamento com EGb761 (120 mg/dia) proporcionou benefícios modestos, em pacientes com demência de Alzheimer e vascular em graus variáveis de severidade clínica.	A aplicação da Ginkgo biloba nos transtornos cognitivos e em seu possível efeito modificador do Alzheimer, possui contribuições relevantes.
WATANABE, C. M. H. et al, 2001.	A análise da expressão gênica enfocou os mRNAs que mostraram mais de 3 vezes a mudança em sua expressão.	No córtex, mRNAs para a fosfatase 1 de tirosina-eritreonina neuronal e microtúbulos foram significativamente melhorados. No hipocampo, apenas o ARNm da transtirretina foi regulado positivamente. A transtirretina desempenha um papel no transporte de hormônios no cérebro e possivelmente um papel neuroprotetor pelo sequestro de amiloide-b.	Esse estudo revela que dietas suplementadas com extrato de <i>Ginkgo biloba</i> têm efeitos neuromodulatórios notáveis in vivo e ilustram a utilidade do monitoramento da expressão genômica ampla para investigar ações biológicas de extratos complexos.
DIAMOND, B. J. et al, 2000.	Foram selecionados, estudos empíricos, revisões e capítulos e Com os seguintes descritores: Ginkgo biloba, EGb 761, Tanakan, Tebonin, Rokan e LI 1370.	O <i>Ginkgo biloba</i> tem mostrado atividade central e periférica, afetando os aspectos eletroquímico, fisiológico, neurológico, e sistemas vasculares em humanos com poucos efeitos colaterais adversos ou interações medicamentosas. A espécie mostra promessa em doentes com demência, envelhecimento normal e relacionados com os distúrbios cerebrovasculares.	A espécie <i>Ginkgo biloba</i> mostra-se promissora no tratamento de algumas das sequelas neurológicas associadas à doença de Alzheimer, TCE, acidente vascular cerebral, envelhecimento normal, edema, zumbido e degeneração macular.
WESNES, K. A. et al, 2000.	O grupo cego foi controlado por placebo	A combinação Ginkgo / ginseng foi encontrada	Este estudo representa a primeira

	<p>durante 14 semanas e o grupo paralelo, repetindo avaliação, multicêntrico julgamento de dois regimes de dosagem, 160 mg e 320 mg foi conduzido. 256 voluntários saudáveis de meia-idade completaram com sucesso o estudo. Os voluntários realizaram testes de atenção e memória e completaram questionários sobre estados de humor, qualidade de vida e qualidade do sono.</p>	<p>significativamente para melhorar um Índice de Qualidade da Memória, apoiando uma descoberta anterior com o composto.</p>	<p>demonstração substancial de melhorias à memória de voluntários saudáveis de meia-idade produzido por um fitofármaco.</p>
--	---	---	---

Três efeitos biológicos, consistentemente demonstrados *in vitro*, sustentam os possíveis benefícios da Gb na fisiopatologia da doença de Alzheimer e outras demências: a prevenção da neurotoxicidade pelo β amiloide, a inibição de vias apoptóticas e a proteção contra danos oxidativos. O EGb761 mostrou-se capaz de inibir a formação e a agregação de β -amilóide em células de neuroblastoma geneticamente modificadas, expressando duplamente as mutações APP695 e PS1 (swe/ Δ 9) (Luo et al., 2002).

Os bilobalídeos protegeram neurônios contra o estresse oxidativo e bloquearam mecanismos de apoptose em seus estágios iniciais, atenuando os efeitos da caspase-3, Bax, p53 e c-Myc em células PC12 expostas a estímulos proapoptóticos (Zhou e Zhu, 2000). Além disso, o antagonismo dos bilobalídeos sobre a sinalização do PAF também inibiu cascatas apoptóticas dependentes da ativação da proteinaquinase C, guardando semelhanças com a ação do fator de crescimento neuronal (Luo, 2001). Finalmente, o EGb761 mostrou-se capaz de melhorar a peroxidação lipídica, atenuando a oxidação da glutatona e os danos oxidantes subsequentes para o DNA mitocondrial (Sastre et al., 2000).

Estudos clínicos na doença de Alzheimer

Um estudo de no formato de meta-análise, realizado por Birks et al. (2002), avaliou os trabalhos relevantes sobre a eficácia e a tolerabilidade do *Ginkgo biloba* no comprometimento cognitivo e na demência. Foram incluídos os ensaios clínicos realizados até junho de 2002 sob condições metodológicas adequadas, isto é, estudos duplo-cegos,

controlados, randomizados e sem variáveis de confusão. Em geral, não são observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Gb e placebo no que diz respeito aos eventos adversos. Quanto à eficácia da *Ginkgo biloba*, assumindo-se a impressão clínica global (CGI) como parâmetro dicotômico (aqueles que apresentaram melhora em comparação àqueles que permaneceram inalterados ou pioraram), conclui-se que existem benefícios associados ao uso de Gb em doses inferiores a 200 mg/dia por 12 semanas ($p < 0,0001$), ou em doses superiores a 200 mg/dia por 24 semanas ($p = 0,02$). Parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor também apontam a superioridade da Gb em relação ao placebo nas duas faixas de dosagem após 12, 24 e 52 semanas. Os autores concluem que a Gb é uma droga aparentemente segura, e sem efeitos adversos significativos, em comparação ao placebo e que existem evidências de que a *Ginkgo biloba* pode proporcionar algum benefício cognitivo e funcional.

Entretanto, alguns estudos metodologicamente adequados apresentaram resultados inconsistentes, questionando a indicação da Gb no tratamento dos transtornos cognitivos (Birks et al., 2002).

CONCLUSÃO

Portanto, apesar de poucos estudos comprovando a eficácia terapêutica da espécie *Ginkgo biloba*, pode-se perceber que o uso de dessa planta parece ser eficaz e seguro no tratamento de distúrbios neurológicos, mostrando assim a importância do conhecimento empírico, que pode ultrapassar estudos científicos de validação e promoção da fitoterapia racional para assim tratar distúrbios no processo saúde doença dos seres humanos.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 971. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), Brasília, 2006 (a).

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria 1.600. Aprova a constituição do Observatório das Experiências de Medicina Antropofísica no Sistema único de Saúde (SUS). Brasília, 2006 (b).

HOERR, A. N. R. Neuropsychiatric symptoms in dementia and the effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 treatment: additional results from a 24-week randomized, placebo-controlled trial. **Open Access Journal of Clinical Trials**, v.8, p.1-6, 2016.

TAN, M. S. et al., Efficacy and Adverse Effects of *Ginkgo biloba* for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.43, p.589-603, 2015.

FILHO, A. C. et al., Ginkgo biloba e memória-revisão sistemática. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol**, v.13, n.1, p.145-152, 2010.

SNITZ, B. E. et. al., *Ginkgo biloba* for Preventing Cognitive Decline in Older Adults. **JAMA**, v. 302, n.24, p.2663-2670,2009.

FORLENZA, O. V. Ginkgo biloba e memória: mito ou realidade? **Rev. Psiq. Clín.**, v.30, n.6, p.218-220, 2003.

WATANABE, C. M. H. et. al. The *in vivo* neuromodulatory effects of the herbal medicine *Ginkgo biloba*. **PNAS**, v.98, n.12, p.6577-6580, 2001.

DIAMONS, B. J. et. al. Ginkgo biloba Extract: Mechanisms and Clinical Indications. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 81, 2000.

WESNES, K. A. et. al. The memory enhancing effects of a Ginkgo biloba/ Panax ginseng combination in healthy middle-aged volunteers. **Psychopharmacology**, v.152, p.353-361, 2000.