

**UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR INGÁ  
UNINGÁ - CENTRO UNIVERSITÁRIO INGÁ**

**PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM ADEQUAÇÃO NUTRICIONAL E  
MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE - PREVENÇÃO E TRATAMENTO  
DE DOENÇAS RELACIONADAS À IDADE**

**RAFAEL TRIERWEILER KLEIN**

**GINKGO BILOBA**

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

São Paulo  
2023

**UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR INGÁ  
UNINGÁ - CENTRO UNIVERSITÁRIO INGÁ**

**PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM ADEQUAÇÃO NUTRICIONAL E  
MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE - PREVENÇÃO E TRATAMENTO  
DE DOENÇAS RELACIONADAS À IDADE**

**RAFAEL TRIERWEILER KLEIN**

**GINKGO BILOBA**

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho apresentado à Unidade de Ensino Superior Ingá - Uningá - Centro Universitário Ingá como requisito parcial para obtenção de Certificado de Conclusão de Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Adequação Nutricional e Manutenção da Homeostase - Prevenção e Tratamento de Doenças Relacionadas à Idade.

**Orientador: Prof. Dr. Lair Ribeiro**

São Paulo  
2023

KLEIN, Rafael Trierweiler, Ginkgo Biloba - Revisão Bibliográfica - Rafael Trierweiler Klein, São Paulo, 2023, XX f. Monografia - Ensino Superior Ingá - Uningá - Centro Universitário Ingá, Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Adequação Nutricional e Manutenção da Homeostase - Prevenção e Tratamento de Doenças Relacionadas à Idade. Orientador: Prof. Dr. Lair Ribeiro. 1 xxx 2. xxx 3. xxx 4.xxx - Título: Ginkgo Biloba - Revisão Bibliográfica.

**RAFAEL TRIERWEILER KLEIN**

**GINKGO BILOBA**

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho apresentado à Unidade de Ensino Superior Ingá - Uningá - Centro Universitário Ingá como requisito parcial para obtenção de Certificado de Conclusão de Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Adequação Nutricional e Manutenção da Homeostase - Prevenção e Tratamento de Doenças Delacionadas à Idade.

**Orientador: Prof. Dr. Lair Ribeiro**

APROVADA EM \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

Prof. Dr. Lair Ribeiro

## **AGRADECIMENTO**

Ao professor Dr. Lair Ribeiro,  
pelo estímulo e pelos ensinamentos.

## **DEDICATÓRIA**

Às minhas jóias preciosas:  
Aline, Gabriela e Laura - muito  
obrigado.

## **EPÍGRAFE**

**Todo homem é feito à vontade dos céus, e às vezes pior que a encomenda.**  
Miguel de Cervantes Saavedra (Dom Quixote de La Mancha, parte II, capítulo 4)

## **RESUMO**

Das inúmeras doenças conhecidas e catalogadas, cerca de três centenas enquadram-se nos transtornos psiquiátricos. Diversas modalidades de psicoterapia, de psicofarmacologia e de tratamentos complementares tentam mitigar o sofrimento gerado pelos problemas mentais. A prática de atividade física e da alimentação saudável, através de uma nutrição adequada, também contribui sobremaneira para o tratamento. Dentro dos suplementos naturais disponíveis, destaca-se o Ginkgo Biloba, utilizado há mais de quatro mil anos. É mister, portanto, maior conhecimento dos profissionais da saúde acerca desse tema.

**Palavras-chave:** Ginkgo Biloba. Transtornos mentais. Nutracêuticos.

## **ABSTRACT**

Of the numerous diseases known and catalogued, about three hundred fall under psychiatric disorders. Several modalities of psychotherapy, psychopharmacology and complementary treatments try to alleviate the suffering generated by mental problems. The practice of physical activity and healthy eating, through proper nutrition, also greatly contributes to the treatment. Among the natural supplements available, Ginkgo Biloba stands out, used for over four thousand years. Therefore, it is necessary for health professionals to have greater knowledge about this topic.

**Keywords:** Ginkgo Biloba. Mental disorders. Nutraceuticals.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
2. DESENVOLVIMENTO .....	16
3. CONCLUSÃO .....	68
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	71

## INTRODUÇÃO

Por volta das 08:15, horário local, no dia 06 de Agosto de 1945, a cidade japonesa de Hiroshima sofreu a detonação de uma bomba de urânio-235. Além de mais de 70 mil pessoas mortas, estruturas físicas foram destruídas e diversos animais deixaram de existir, seja por efeito imediato da bomba, seja pelos incêndios que se seguiram. A vida vegetal também foi intensamente afetada (senão inteiramente dizimada).

Símbolo de paz e de longevidade, a noqueira-do-japão encontrou maneira de sobreviver e foi a primeira árvore a voltar a crescer em Hiroshima. Noqueira-do-japão também é chamada de árvore-avenca e por seu nome mais amplamente disseminado: Ginkgo biloba. Um ser vivo que sobrevive à explosão atômica deve receber alguma atenção (como de fato aconteceu com um dos maiores escritores em língua alemã, Johann Wolfgang von Goethe, que também era botânico):

A folha desta árvore que de Leste  
Ao meu jardim se veio afeiçoar,  
Dá-nos um gosto de um sentido oculto  
Capaz de um sábio edificar.

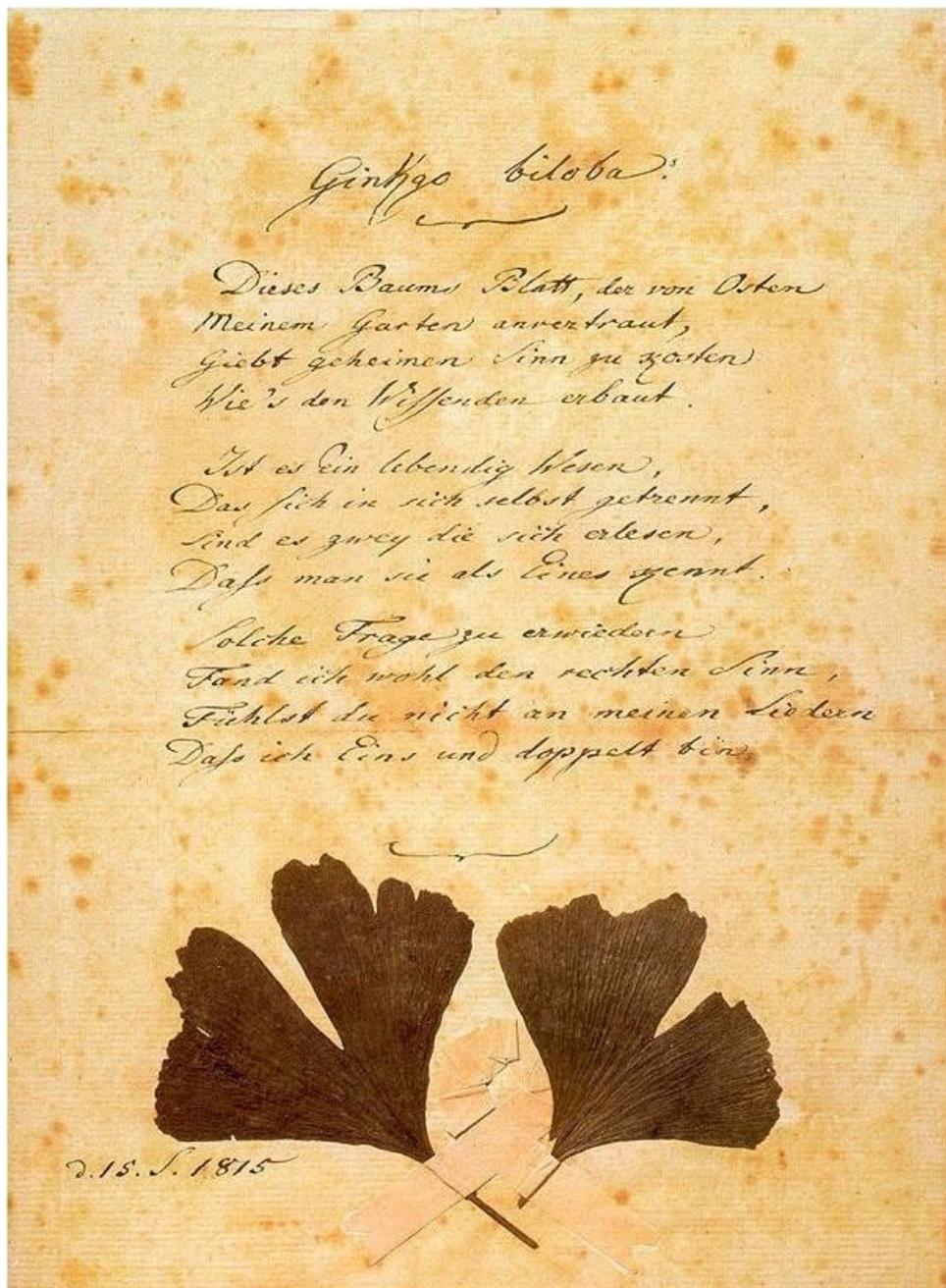
Será um ser vivo apenas  
Em si mesmo em dois partido?  
Serão dois que se elegeram  
E nós julgamos num unidos?

P'ra responder às perguntas  
Tenho o sentido real:  
Não vês por meus cantos como  
Sou uno e duplo, afinal?

(Ginkgo biloba, GOETHE, 1815; *online*, tradução de Paulo Quintela)

O grandioso poeta alemão, em plena era romântica, soube traduzir tão bem o amor e a própria planta, pois “biloba” significa que possui duas divisões, dois lóbulos, ou seja, a folha do Ginkgo biloba é bilobada, como duas pessoas que se amam (almas gêmeas). Goethe chegou a colar, ao final da página em que escreveu o poema acima citado, duas folhas da planta, a fim de demonstrar seu afeto pela mulher amada. Revela que “vem do Leste”, ou seja, reconhece que esta planta tem origem chinesa e isso se revela na origem etimológica: *ginkyo* significa “damasco prateado”.

FIGURA 1. O poema de Goethe num manuscrito de 1815. Podemos observar as folhas bilobadas, como almas gêmeas.



De origem chinesa, é uma árvore considerada um fóssil vivo (fato este atribuído à Charles Darwin), pois sua existência é reportada como desde o tempo dos dinossauros. No inverno costumam perder suas folhas, o que a classifica como árvore caduca. Atingem cerca de 20 a 50 metros de altura, pertence ao reino das plantas, divisão Ginkgophyta; classe Ginkgoopsida; ordem das Ginkgoales; família Ginkgoaceae; gênero Ginkgo e, por fim, a espécie abordada aqui será a Ginkgo biloba. Pode viver por até quatro mil anos. Suporta insultos tóxicos e é muito resistente a infecções.

FIGURA 2. Belíssima imagem de um passeio em Florença, Itália. O outono transborda de cor com várias árvores de Ginkgo perfiladas.



FONTE: GIACCAI, S. Disponível em: <<https://commons.wikimedia.org>>. Acesso em 10 set. 2021.

Entretanto, existem outros fatos interessantes que devem despertar o interesse dos profissionais da saúde. O Ginkgo biloba apresenta propriedades em pacientes portadores de câncer, é utilizado como antiinflamatório e como antioxidante. Entretanto, é na neurosciência que encontramos maiores ecos de sua aplicabilidade, notadamente em doenças neurodegenerativas, como preventivo e como estimulador da cognição. Suas propriedades reológicas são notáveis, bem como a resistência da planta em si aos agentes agressivos tóxicos e às pragas.

A metrópole de Tóquio, capital do Japão, escolheu a folha do Ginkgo como símbolo da cidade.

FIGURA 3. Símbolo da cidade de Tóquio. Folha estilizada do Ginkgo biloba. O verde simboliza "crescimento, charme e tranquilidade".



FONTE: disponível em: <<https://metro.tokyo.lg.jp>>. Acesso em 10 set. 2021.

Algumas breves curiosidades interessantes, e que podem abrir caminho para maior compreensão científica da planta, estão listadas logo abaixo.

Árvores jovens tinham de sobreviver às depredações de répteis gigantes que consumiam plantas. Assim, folhagens acima de 24 metros de altura estavam comumente acima do alcance dos maiores dinossauros, e desde que o Ginkgo biloba comumente conseguia atingir 30 metros ou até mais, especula-se que esta altura tenha ajudado a árvore a

sobreviver. Um exemplar excepcionalmente alto encontrado na Coreia do Sul, com cerca de 60 metros de altura, foi descrito. Dinossauros herbívoros provavelmente beneficiaram o *Ginkgo biloba*: o odor desagradável das frutas caídas no chão poderia ter atraído estes animais, e após o consumo as sementes seriam depositadas num monte de esterco, provendo desta forma os nutrientes necessários para o crescimento e desenvolvimento de novas plantas.

De acordo com um antigo conhecimento popular no Japão, Ginkgo pode combater incêndios - pois o Ginkgo libera água. A ideia pode ter surgido porque as árvores são extremamente resistentes ao fogo. Uma lenda relata que o grande templo de Kwannon em Tóquio estava no caminho de um terrível incêndio após um gigante terremoto ocorrido em 1923, e foi salvo por uma chuva de água de um gigantesco Ginkgo na proximidade.

Árvores de Ginkgo verdadeiramente velhas podem desenvolver raízes aéreas. Novas raízes em contato com o solo produzem mais raízes ainda, alcançando cinco metros de comprimento e 30 centímetros de diâmetro. Representam uma proteção a mais para a árvore, como um seguro de vida, pois com a morte da árvore original estas raízes podem se tornar plantas inteiramente independentes e separadas.

Folhas secas de Ginkgo, coletadas no outono quando elas desenvolvem uma belíssima coloração amarelada, são tradicionalmente utilizadas como marcadores de página no Japão. Este uso se dá não apenas pelo aspecto gracioso e agradável da folha em si, mas principalmente porque estas folhas secas são capazes de repelir traças, brocas e piolhos-de-livros, que se alimentam do amido presente no material colante dos livros.

Estilos de penteados no Japão, tanto para os homens (especialmente lutadores e praticantes de sumô) quanto para mulheres, são frequentemente estilizados em um nó no rabo chamado de Ginkgo (*icho*), devido à semelhança do formato de leque das folhas.

O Ginkgo tem uma reputação magnífica no folclore chinês como preventivo de ressacas. Cientistas japoneses encontraram provas de comprovam isso, pois substâncias encontradas nas sementes contribuem para eliminação mais acelerada do álcool na corrente sanguínea.

A Baleia-bicuda-de-ginkgo, em inglês *Ginkgo-toothed beaked whale* (*Mesoplodon ginkgodens*, seu delicado nome em latim), é assim carinhosamente nomeada por causa que essa espécie em particular tem dentes em formato das folhas de Ginkgo. Apenas os machos adultos possuem dentes funcionais, consistindo num simples par, sendo cada dente com cerca

de 10 centímetros de largura localizados na mandíbula. Esses extremamente raros seres habitam temperaturas mais amenas dos oceanos Índico e Pacífico.

A capacidade natatória do esperma é típica de animais e de algumas plantas. Em plantas com sementes, recentemente estimadas por volta de 400 mil espécies, tais espermatozoides são encontrados apenas em *Cycads* (um grupo de menos de 300 espécies primitivas de palmeiras) e no Ginkgo.

Um grande exemplar de Ginkgo na China tem o tronco tão largo que requer oito homens adultos com os braços estendidos para perfazer o diâmetro da árvore. Dizem que a copa desta árvore cobre uma área equivalente a um quarteirão inteiro da cidade em que está localizada. (SMALL, E., CATLING, P. M., 2003)

A fim de compreender melhor os efeitos biológicos do Ginkgo biloba em seres humanos, cabe também uma breve revisão do sistema nervoso e de sua célula mais nobre, chamada neurônio, e de como o Ginkgo biloba pode atuar para proporcionar seus resultados benéficos esperados.

Como salientou o médico norte-americano Carl Pfeiffer, “para cada fármaco que beneficia um paciente, existem substâncias naturais que podem alcançar o mesmo efeito”.

## DESENVOLVIMENTO

O presente trabalho é fruto de intensa curiosidade acerca desse elemento natural, disponível para consumo humano e com inúmeras aplicações na saúde e na doença. Desta feita, alguns livros foram consultados, bem como periódicos e *sites* de associações e entidades voltadas à promoção e à preservação da saúde global do indivíduo.

Uma rápida pesquisa no maior buscador eletrônico existente, o Google (da empresa *Alphabet Inc.*), mostra 11.300.000 resultados. A pesquisa é feita sempre entre aspas, isto é, coloca-se a palavra "Ginkgo biloba" desta forma.

Passando ao Google Scholar (Google Acadêmico), site de buscas eletrônico refinado aos artigos científicos e correlatos acadêmicos, depara-se com 139.000 resultados. A busca, tanto no site acima descrito quanto no Scholar, contempla todas as publicações em todos os idiomas. Se refinarmos a busca pelo verbete "ginkgo biloba nootropic", observaremos um total de 14 artigos apenas.

Sob o *site* do governo americano intitulado "*ClinicalTrials.gov*", que congrega todos os estudos referentes ao tema Ginkgo biloba, notaremos um total de 66 estudos sendo conduzidos no momento, sendo 15 na China, o mesmo número nos Estados Unidos da América, 17 na Europa, três no Canadá, dois na América do Sul e dois na Rússia, além de quatro no Oriente Médio e mais três no Sudeste Asiático.

Quando migramos para as cinco mais importantes revistas médicas da atualidade, carinhosamente conhecidas como "*Big Five*", deparamo-nos com o seguinte panorama:

- *Annals of Internal Medicine*: 25 resultados;
- *British Medical Journal*: 84 resultados;
- *Journal of the American Medical Association*: 117 resultados;
- *Lancet*: 79 resultados;
- *New England Journal of Medicine*: 17 resultados.

Ao se considerar as revistas especializadas dentro de cada uma acima citada, teremos o seguinte panorama:

- *Evidence-Based Mental Health*, o jornal dedicado à Psiquiatria do *British Medical Journal*: 10 resultados;

- *JAMA Psychiatry* (jornal especializado em cobrir assuntos relacionados à Psiquiatria do *Journal of the American Medical Association*): três resultados;

- *The Lancet Psychiatry* (da revista *Lancet*): nenhum resultado;

- *NEJM Psychiatry* (afiliado ao *New England Journal of Medicine*): três artigos.

Como se pode observar, alguns estudos são publicados em outras revistas que não referentes à área da psiquiatria em si, devido aos diversos efeitos benéficos do Ginkgo biloba além do cérebro e das emoções.

No site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa, autarquia governamental brasileira ligada ao Ministério da Saúde, encontra-se 83 assuntos relacionados ao Ginkgo biloba.

No site *The Weston A. Price Foundation*, nomeado após o eminente dentista canadense Weston Andrew Valleau Price e sediado em Washington (District of Columbia), encontramos ao todo seis entradas relacionadas ao tema “ginkgo biloba”.

No site global da empresa Amazon ([www.amazon.com](http://www.amazon.com)), gigante mundial em comércio de livros, encontramos um total de 237 livros à venda. Se restringirmos a busca para o site brasileiro, ainda na mesma empresa, anotamos um número menor, porém não menos expressivo a respeito desta importante planta: 187 livros disponíveis.

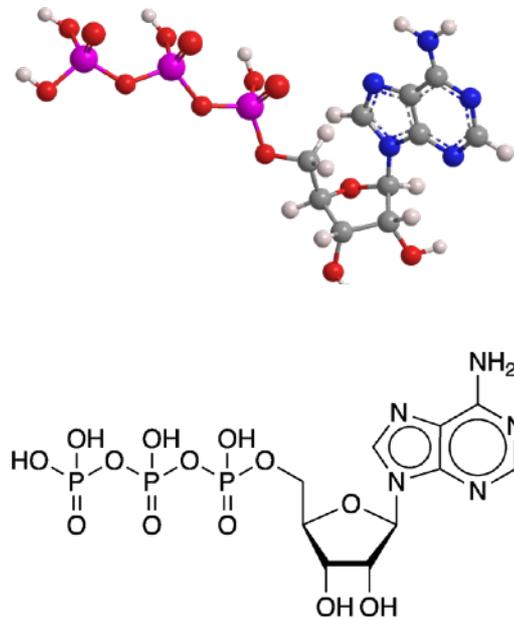
Como se pode observar, o termo “Ginkgo biloba” está presente na literatura científica devido a sua importância na saúde dos indivíduos, tendo já gerado pesquisas e ainda suscitando inúmeros trabalhos científicos pelos quatro cantos do mundo.

A partir deste ponto, devemos recapitular a estrutura neuronal para a compreensão de como o Ginkgo biloba pode exercer suas funções benéficas no corpo humano.

As células do corpo humano necessitam de energia para seu funcionamento. Esta energia ocorre na forma de uma molécula denominada ATP (do inglês *Adenosine TriPhosphate*), isto é, trifosfato de adenosina ou adenosina trifosfatada. Atua como uma espécie de moeda celular, participando do transporte de substâncias através de múltiplas membranas das células (por exemplo, fornece energia para o transporte do elemento sódio através da membrana celular, fundamental para a condução de impulsos nervosos e portanto no funcionamento do neurônio), realiza trabalho mecânico (por exemplo, durante a contração muscular faz-se necessário a presença do ATP) e ainda participa ativamente na síntese de

compostos químicos em toda a célula, observado por exemplo quando os ribossomos promovem a síntese de inúmeras proteínas.

FIGURA 4. Estrutura bidimensional da molécula de ATP (à esquerda) e estrutura tridimensional da adenosina trifosfatada.



FONTE: disponível em: <<https://www.acs.org/content/acs/en/molecule-of-the-week/archive/a/adenosine-triphosphate.html>>. Acesso em 30 set 2021.

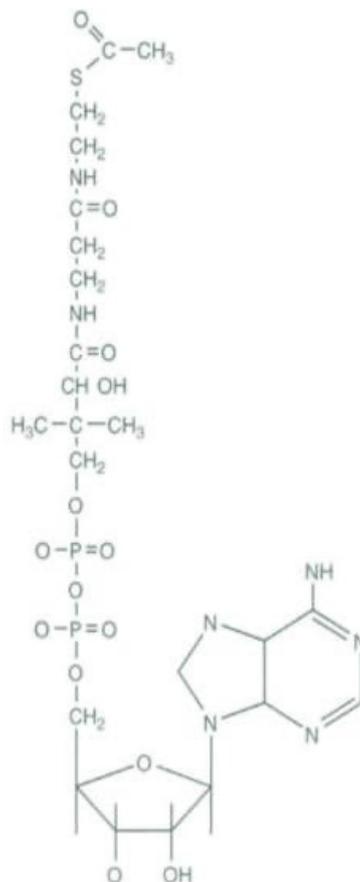
A molécula de ATP é formada, conforme observa-se na figura 4, de um grupamento fosfato e de uma base nitrogenada - a porção adenina (uma purina) ligada a uma aldopentose, no caso uma ribose (um açúcar). A função do ATP, portanto, é armazenar energia para a célula a curto prazo: uma “moeda energética”. As ligações presentes entre os fosfatos são ligações de alta energia.

A partir dos carboidratos, das proteínas e dos lípidos, teremos, respectivamente, a glicose, os aminoácidos e os ácidos graxos. Através de processos de glicólise, desaminação/

oxidação e da betaoxidação, será produzido um composto denominado Acetil-CoA, um intermediário crítico no metabolismo energético.

Na próxima figura, observa-se a estrutura molecular da Acetil-CoenzimaA: a vitamina B<sub>5</sub>, ou ácido pantotênico, está presente na sua estrutura. O Acetil-CoA irá fazer parte da respiração celular, onde será produzida a energia necessária para a realização das funções celulares. Através da glicólise, do Ciclo de Krebs e da Fosforilação Oxidativa, em condições ideais, 32 ATPs serão formados a partir de uma única molécula de glicose.

FIGURA 5. A estrutura molecular da Acetil-CoenzimaA. Observamos os átomos de fósforo (P) presentes na molécula.



FONTE: disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/acetyl-coa>>. Acesso em 30 set 2021.

Nas condições químicas e físicas do corpo humano, cada uma das ligações de alta energia abriga por volta de 12.000 calorias de energia por mol de ATP, ou seja, muitas vezes maior do que a energia armazenada na ligação química média, donde o termo ligação de alta energia tem sua origem. A ligação fosfato mencionada não é estável; portanto, pode ser quebrada instantaneamente quando houver necessidade, assim quando necessário para promover reações intracelulares essa energia estará disponível.

Quase a totalidade das reações oxidativas se passam dentro da mitocôndria, verdadeira usina de força da célula. É o ATP, e não o alimento original, que é usado em toda a célula para fornecer energia a quase todas as reações metabólicas intracelulares que se fazem necessárias.

As reações de oxidação necessárias para esse processo todo acontecer acabam gerando algum grau de radicais livres, que, se mantidos em determinada quantidade, podem ser benéficos. Dentre eles destacam-se o radical superóxido, o oxigênio singlete, o radical hidroxila e o radical peróxido de hidrogênio. Existe um complexo sistema de enzimas que se encarregam de metabolizar esse compostos e os transformar em produtos menos nocivos. A superóxido dismutase, a glutathione peroxidase e a catalase exercem a função de lidar com os radicais livres a fim de impedir ou, ainda, minimizar o processo de oxidação do organismo.

Entretanto, quando ocorre um excesso na produção de radicais livres, e as enzimas responsáveis por metabolizar este contingente excessivo não conseguem suportar tamanha carga, ocorre então o estresse oxidativo. Com o passar do tempo, o estresse oxidativo acaba por gerar, além de várias doenças, o envelhecimento biológico, a senescência dita significativa, pois acarreta prejuízo ao organismo e, em termos sociológicos, transcorre prejuízo social, com enormes gastos públicos para conter as doenças relacionadas ao envelhecimento patológico.

No contraponto do envelhecimento patológico, encontra-se a senescência insignificante, onde não há redução na habilidade reprodutória, não ocorre aumento da mortalidade com o avançar da idade, além de não se observar declínio na força e na mobilidade com a idade.

O declínio hormonal, a glicação e o encurtamento dos telômeros são outras teorias do envelhecimento.

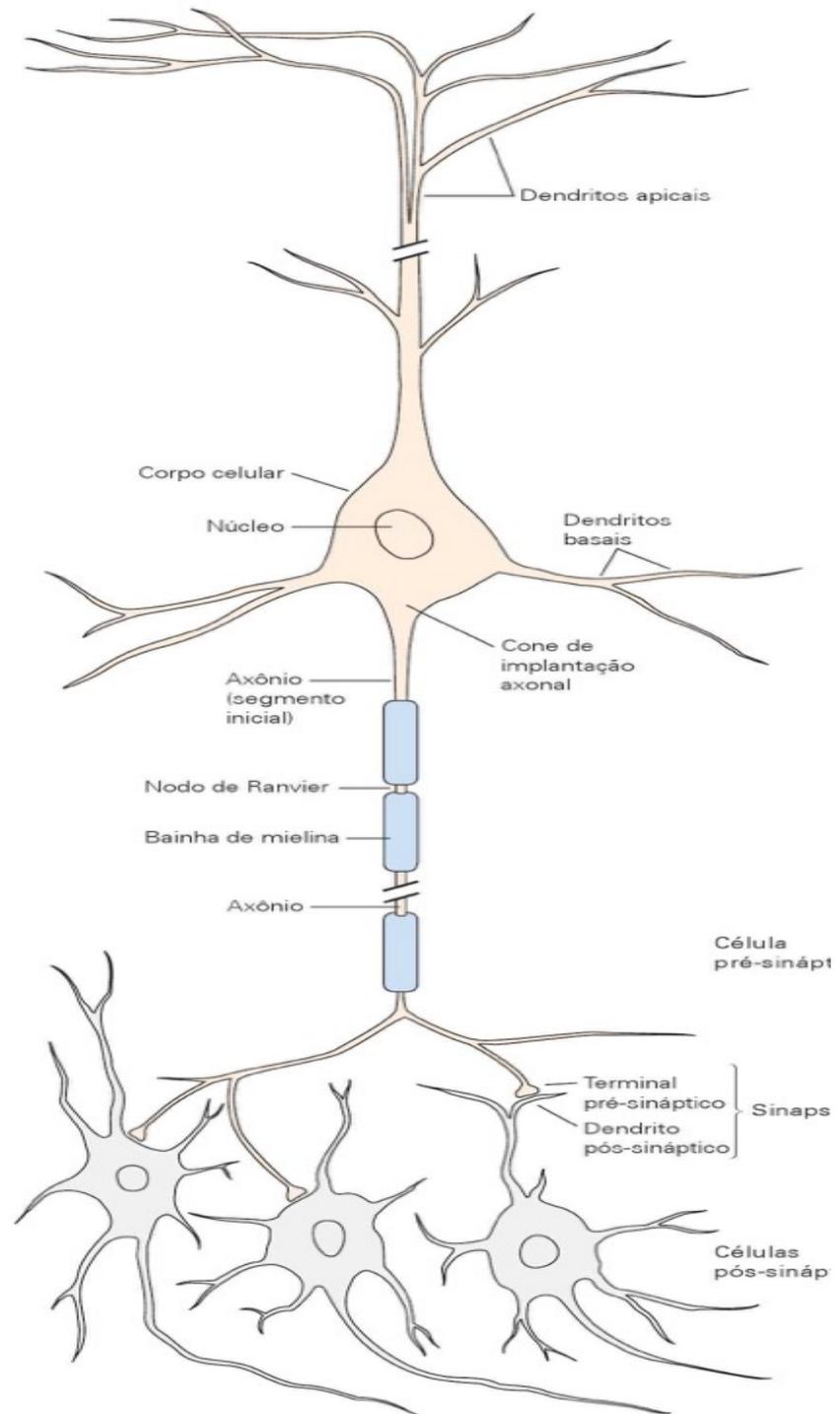
Estrutura fundamental do sistema nervoso central: o neurônio.

Basicamente, os neurônios são células especializadas que processam informações, isto é, são estruturas que apresentam a capacidade de transmitir impulsos nervosos e de se comunicar com outras células semelhantes através de compostos químicos que servem de transmissores de informação.

É a complexidade das interconexões neurais que realmente distingue o sistema nervoso de qualquer outro agrupamento de células do corpo, funcionais ou não, especializadas ou não; em média existem cerca de 10 mil entradas sinápticas de neurônios adjacentes, além de um número aproximado, num cérebro adulto saudável, de 100 bilhões de neurônios, fato esse que denota a incrível capacidade de intercomunicação e transmissão de informação.

Diferentemente de outras células, os neurônios possuem o corpo celular com extensões ramificadas que recebem as extensões de outros neurônios (como se fossem filamentos, ou galhos de uma árvore), os dendritos; uma membrana com canais iônicos seletivos (eletricidade ou neurotransmissores); e um axônio, extensão do corpo celular que alcança longas distâncias para contatar com outros neurônios.

FIGURA 6: ilustração da estrutura de um neurônio; podemos observar tanto a complexidade desta célula particular quanto o grau de desenvolvimento para a comunicação com outros neurônios, através de dendritos.



FONTE: KANDEL, E. R. et al. **Princípios de Neurociências**. 5.<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: AMGH, 2014, p.

O axônio envia a informação para outras células, quanto que os dendritos recebem a entrada de outras células. O receptor na árvore dendrítica do neurônio receptor é o pós-sináptico, ao passo que o que emite os sinais é chamado pré-sináptico. Portanto, a comunicação se dá em pequenos espaços (as chamadas fendas), da fenda pré-sináptica para a fenda pós-sináptica. Através de excitações neuroquímicas, o neurônio pós-sináptico dispara pulsos elétricos ou potenciais de ação, desde seu corpo celular até seu axônio e por fim em seus terminais dos axônios, próximos de outros neurônios pós-sinápticos. O potencial de ação (energia elétrica) é convertido numa expulsão de neurotransmissores (transmissores químicos) através das fendas sinápticas para a comunicação com outros neurônios, nesta rede de 100 bilhões de outras células especializadas neuronais.

A eletricidade é utilizada com maestria por essas células especializadas: tanto para as inúmeras associações com outros neurônios quanto para a secreção de seus variados neurotransmissores. Conforme mencionado, a membrana neuronal contém um tipo especial de canal iônico que trabalha como uma bomba ativa de íons, átomos carregados e dissolvidos em fluido intra e extracelular. Os íons podem ser carregados negativamente, quando então são chamados de ânion, ou positivamente, donde serão chamados por cátions.

Bombas de íons nas membranas das células neuronais utilizam o sódio e o potássio, como o caso da bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase, que bombeia ativamente o sódio para fora da célula e o potássio para dentro, numa proporção química constante: três íons de sódio para fora e dois íons de potássio para dentro. O tempo todo essas bombas estão em funcionamento, o que significa que ocorre um gradiente entre os diferentes íons, bem pouco sódio e um excedente de potássio coexistem dentro da célula. Entretanto, devido à deficiência de íons positivos dentro da célula, há uma carga líquida negativa; o potássio tem uma condutância de dispersão muito maior comparado com o sódio, do que resulta num potencial de membrana medindo cerca de -70 milivolts. O potencial de membrana resulta devido ao fato de que essa voltagem é medida por toda a membrana neuronal.

Quando os receptores de neurotransmissores abrem canais para íons específicos, os íons fluem através desse receptores para o restauro do equilíbrio gerado pelas bombas de sódio-potássio. Assim, o potencial de membrana de um neurônio pode ser alterado por canais iônicos em sua membrana celular, onde a alteração de concentração iônica importa.

Os mais importantes íons presentes nas comunicações entre os neurônios são, como já mencionado, o sódio e o potássio, além dos sais de cloreto e sódio, o cloreto de cálcio, o cloreto de potássio e o cloreto de magnésio; quando dissociados, teremos o sódio, o potássio, o cálcio, o magnésio e o ânion cloreto.

Num único neurônio cerca de 10 mil sinapses excitatórias e inibitórias estão abrindo e fechando constantemente em resposta a todas as várias entradas pré-sinápticas, o que gera a constante mudança do potencial líquido por toda a membrana celular, soma de toda essa atividade (pulsos de voltagem). O pulso criado pelos canais de sódio dependentes de voltagem no segmento inicial do axônio é o potencial de ação. A flutuação de voltagem criada pelo pulso percorre o axônio até ser reduzida, gerando nova voltagem, até ser novamente reduzida.

Os axônios são protegidos por uma espécie de isolante, quando são chamados de axônios mielinizados; as lacunas entre as bainhas de mielina onde o pulso elétrico é repetido são chamadas nódulos de Ranvier. Estes axônios mielinizados têm velocidades rápidas de condução do impulso nervoso, ao passo que os neurônios sem a mielina (desmielinizados) conduzem potenciais de ação mais lentamente. Além disso, a mielina protege o axônio de danos.

Há outro tipo de canal dependente de voltagem dentro do terminal do axônio, que permite que o cálcio flua para dentro (ao invés do sódio). A abertura provocada pelo pulso desse canais de cálcio dependentes de voltagem faz o cálcio entrar no terminal do axônio, onde as moléculas neurotransmissoras são empacotadas em pequenas vesículas (vesículas sinápticas), envolvidas por membrana. Quando o cálcio adentra, a membrana de várias vesículas se funde com a membrana celular, as moléculas de neurotransmissores são então expelidas na fenda sináptica (dentro de um intervalo de tempo na ordem de milissegundos), quando daí dispersam pela fenda e se ligam aos receptores na célula pós-sináptica.

Todo esse processo complexo, desenvolvido e aprimorado ao longo de milhares de anos de evolução, só pode ocorrer se os nutrientes chegam de forma correta no sistema nervoso central. A estrutura mais complexa do universo é uma massa de cerca de 2 kg localizada dentro da caixa craniana, o cérebro, parte integrante de uma estrutura chamada encéfalo. O encéfalo compreende o tronco encefálico, o cerebelo, o diencéfalo e o cérebro propriamente dito. O cérebro é a maior parte das estruturas que compõem o encéfalo.

O encéfalo é altamente vulnerável a alterações do seu suprimento sanguíneo, única maneira dos nutrientes chegarem para que todo o processo de geração de potencial de ação e de comunicação entre neurônios possa ocorrer de forma adequada; os íons, por exemplo, só conseguem estar presentes para exercerem suas funções neuroquímicas se o suprimento de sangue estiver constante.

Poucos segundos sem o oxigênio, por exemplo, já causa sintomas neurológicos, ao passo que um dano neurológico irreversível pode ocorrer com poucos minutos de falta do nutriente oxigênio, que chega ao encéfalo através da corrente sanguínea.

O fluxo sanguíneo para o sistema nervoso central deve portanto fornecer oxigênio, glicose e outros nutrientes e remover metabólitos, o ácido láctico produzido e o dióxido de carbono, resultante dos processos bioquímicos que ocorrem nas células neuronais para geração de ATP e de outros processos vitais.

A vasculatura encefálica tem características anatômicas e fisiológicas especiais que protegem o encéfalo; no entanto, vários processos podem ocorrer e irão abalar o suprimento sanguíneo, comprometendo de acordo com o território arterial afetado. Um acidente vascular encefálico, por exemplo, é o resultado de distúrbios que ocorrem nos vasos sanguíneos. Síndromes vasculares clínicas podem seguir a oclusão de vasos, hipoperfusão ou hemorragia.

Já a barreira hematoencefálica (também conhecida como barreira hematoliquórica) regula o líquido intersticial no sistema nervoso central. Além deste aspecto, a barreira hematoencefálica pode ser permeável de três maneiras: por difusão de substâncias lipossolúveis (isto é, que apresentam solubilidade em meio gorduroso); por transporte facilitado dependente de energia mediado por transportadores específicos de determinadas substâncias hidrossolúveis (que apresentam solubilidade em meio líquido); e através de canais iônicos.

O sistema nervoso central é separado do sangue apenas pela grande superfície de membrana das células endoteliais, permitindo uma troca eficiente de gases lipossolúveis como oxigênio e dióxido de carbono, troca esta limitada apenas pela superfície dos vasos e pelo fluxo sanguíneo encefálico. As barreiras vasculares são impermeáveis a moléculas de baixa lipossolubilidade.

A maioria das substâncias que cruzam a barreira hematoliquórica não são lipossolúveis; assim, entram e deixam o sistema nervoso central por sistemas de transporte

específicos. O sistema nervoso central usa quase exclusivamente a glicose como fonte de energia. Os aminoácidos, por exemplo, são transportados através da barreira endotelial primariamente por três sistemas de carreadores; um transporta aminoácidos neutros grandes, outro transporta preferencialmente glicina (o mais simples dos aminoácidos) e aminoácidos neutros de cadeia linear curta ou polar; e por fim um carreador que transporta preferencialmente alanina, serina e cisteína.

O sangue que deve chegar ao sistema nervoso central, para que todas as funções da célula neuronal e para que as funções entre as células ocorram de forma adequada, deve ser capaz de chegar sem prejuízo em seu fluxo. As estruturas e as funções do encéfalo mudam com o passar dos anos.

Muitas alterações comportamentais que ocorrem com a idade afetam quase todos os indivíduos, fornecendo assim evidências de alterações subjacentes no próprio sistema nervoso. As memórias de trabalho e de longo prazo, as capacidades visoespaciais e a fluência verbal declinam com a idade. Pessoas idosas apresentam uma leve contração no volume e uma perda no peso do encéfalo, com concomitante aumento nos ventrículos (cavidades cerebrais remanescentes da luz do tubo neural). A mielina é fragmentada e perdida e a densidade de arborização dendrítica dos neurônios no córtex cerebral e em outras estruturas diminui. Os níveis das enzimas que sintetizam alguns neurotransmissores diminuem também com o avançar da idade, resultando em defeitos funcionais nas sinapses que utilizam esses neurotransmissores. O próprio número de sinapses declina com a idade. A perda de sinapses, junto com o prejuízo na função das sinapses remanescentes, contribui de forma importante para o declínio cognitivo relacionado à idade. O processo de demência mais notável, a doença de Alzheimer, o encéfalo está alterado por placas amiloides, atrofia e emaranhados neurofibrilares, ou seja, uma profunda mudança anatômica ocorre. As placas amiloides, por sua vez, contêm peptídeos tóxicos que contribuem para a doença em si.

Ginkgo biloba é normalmente prescrito na Europa para os pacientes com declínios em suas memórias, pois promove melhor aporte sanguíneo ao sistema nervoso central e melhor fluxo de oxigênio, além de dar suporte à memória, à cognição e à circulação. (H Chertkow, 2006 - Treating mild cognitive impairment).

Em outro estudo, o extrato do Ginkgo Biloba foi terapêuticamente utilizado por várias décadas para aumentar o fluxo periférico e cerebral de sangue, assim tratando a demência. O

estudo ressalta que o extrato apresenta múltiplos compostos como flavonóides e terpenos, que contribuem para os efeitos vasotrópicos e neuroprotetores. A implicação do uso fez-se presente tanto no fluxo cerebral como no próprio sistema de neurotransmissores, além de atuar de forma efetiva como antioxidante e ter efeitos nos níveis de óxido nítrico (importante vasodilatador). (Ahlemeyer, B. Krieglstein, J. Neuroprotective effects of Ginkgo Biloba extract, CMLS, 2003.)

Propriedades Reológicas do Sangue. O estudo das deformações e dos escoamentos da matéria recebe o nome de reologia, palavra de etimologia grega que significa “estudo do fluxo”. Apesar de ser um ramo da física clássica, a aplicabilidade faz-se necessária para o correto estudo da fisiologia do tecido sanguíneo como meio para a chegada de nutrientes para o funcionamento adequado do cérebro e do sistema nervoso central como um todo.

A elasticidade, a plasticidade e a viscosidade são elementos da ciência da física para a compreensão do sangue.

O sangue é uma suspensão de duas fases, isto é, uma solução aquosa com a suspensão de glóbulos vermelhos (eritrócitos) e de glóbulos brancos (leucócitos), além de plaquetas. Assim, a viscosidade aparente do sangue depende diretamente das forças de cisalhamento existentes e é determinada pelo hematócrito, viscosidade do plasma, agregação das células vermelhas e propriedades mecânicas dos eritrócitos: são altamente deformáveis e essa propriedade física contribui sobremaneira para o auxílio no fluxo sanguíneo em condições de fluxo de massa, determinante ainda na microcirculação.

A tendência dos glóbulos vermelhos de sofrer agregação reversível é fator importante em se tratando de viscosidade aparente, uma vez que o tamanho dos agregados é inversamente proporcional à magnitude das forças de cisalhamento presentes - os agregados são então dispersos com forças cada vez maiores de cisalhamento, principalmente sob condições de baixo fluxo ou de relativa inércia (como em condições estáticas).

A agregação dos eritrócitos também afeta a capacidade de fluidez do sangue *in vivo*, notadamente nas regiões de baixa deformação de superfície do sistema circulatório humano.

Em determinados processos fisiopatológicos, isto é, quando a fisiologia normal acaba por ser prejudicada, as alterações do hematócrito contribuem significativamente para as variações reológicas do sangue em doenças e em determinadas condições fisiológicas extremas. A capacidade de deformação dos glóbulos vermelhos é sensível ao equilíbrio

homeostático local e sistêmico, com a deformabilidade dos eritrócitos afetada por alterações das propriedades e das associações das proteínas de membrana; a razão entre a área de superfície da membrana destes eritrócitos e o volume celular, a morfologia (forma) celular e a viscosidade citoplasmática podem resultar de distúrbios genéticos ou podem ser induzidas por fatores como metabolismo anormal do tecido local, estresse oxidativo e ativação leucocitária (como em doenças autoimunes, por exemplo).

A agregação de eritrócitos é determinada, principalmente, pela composição da proteína plasmática e pelas propriedades de superfície dos glóbulos vermelhos, sendo as concentrações plasmáticas aumentadas de reagentes de fase aguda em doenças inflamatórias uma avisa comum de agregação aumentada (estado de coagulabilidade).

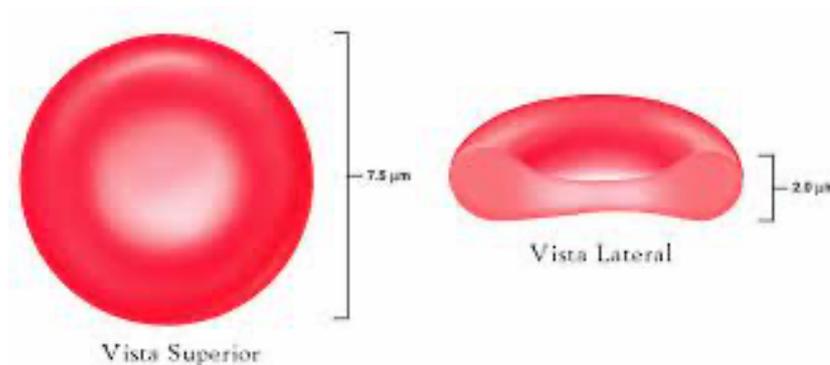
A diminuição da fluidez do sangue pode afetar significativamente a perfusão do tecido e resultar então em deterioração celular, levando ao prejuízo funcional, especialmente se os processos da doença também venham a perturbar as propriedades vasculares. (BASKURT, O. K.; MEISELAN, H. J.)

O diabetes é um exemplo de doença que afeta a teologia do sangue, pois a fisiopatogenia deste processo mórbido reduz a deformabilidade dos eritrócitos. Além deste exemplo, encontra-se alguns tipos de câncer, acidentes vasculares cerebrais e a malária.

Todos esses problemas levados em consideração apontam para o raciocínio de que o comportamento do sangue na microcirculação é de importância monumental, já que cerca de 80% da queda de pressão entre a aorta e a veia cava ocorre na microcirculação.

O eritrócito desempenha assim papel primordial nas propriedades de fluxo sanguíneo. Quando não deformados, em seu estado natural de equilíbrio (estado de homeostase) fisiológico, o glóbulo vermelho do sangue tem o formato de dois discos bicôncavos com diâmetro de 7  $\mu\text{m}$  a 8  $\mu\text{m}$ , espessura de cerca de 2,5  $\mu\text{m}$  na borda e de 1  $\mu\text{m}$  no centro.

FIGURA 7: Eritrócito humano em suas dimensões usuais aproximadas; nota-se o formato característico bicôncavo desta célula que compõe o tecido sanguíneo.



FONTE: disponível em: <<http://web.posfemec.org/posmec/16/PDF/PM16-0035.pdf>>. Acesso em 21 out 2021.

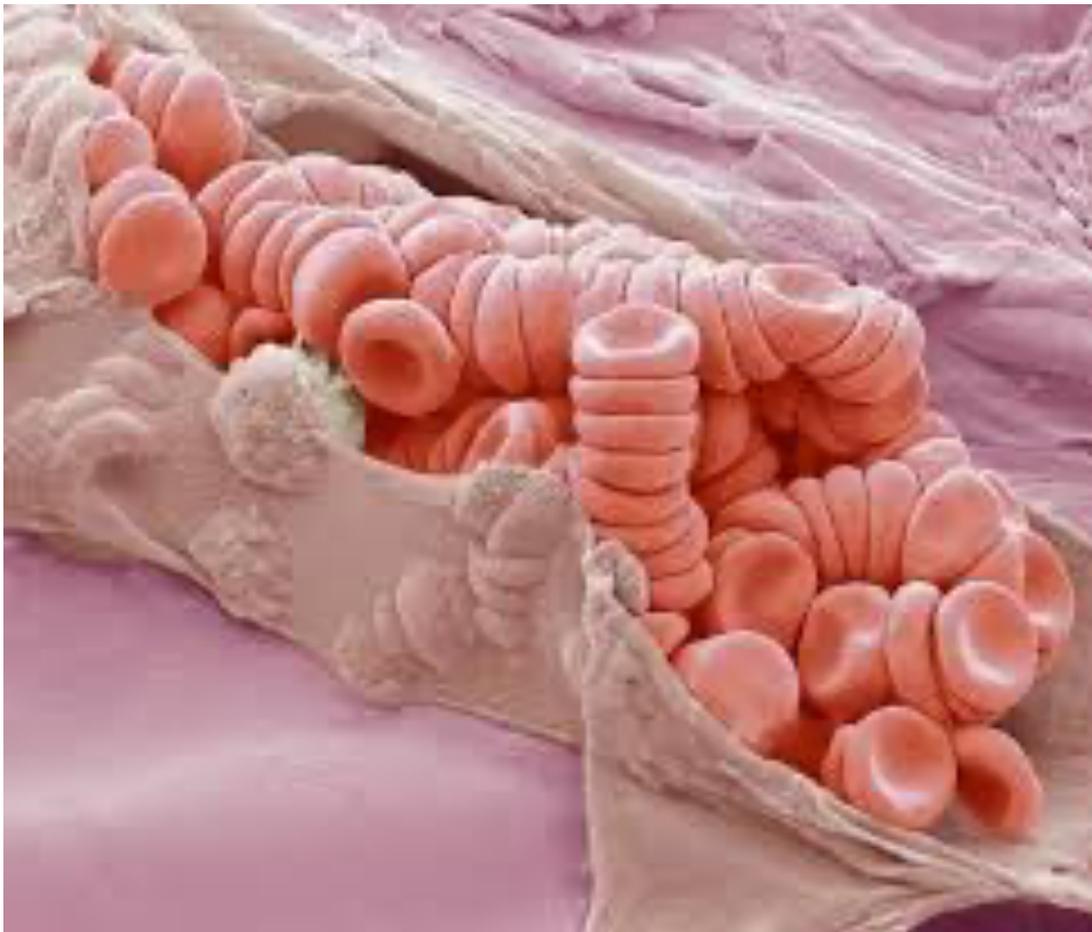
Outrossim, o cálculo do movimento do sangue (já que se comporta como um fluido não newtoniano) envolve a determinação do comportamento dos eritrócitos, levando-se em consideração as capacidades de agregação e de deformidade. Em microvasos, por exemplo, as células chegam a se deformar e adquirem uma largura muito menor que seu comprimento característico, organizam-se em filas em uma disposição conhecida como *rouleaux* - que significa "rolos" no idioma francês - (no plural, pois no singular encontra-se a grafia *rouleau*).

Uma particularidade interessante e de grande valor na clínica médica é que o sangue em neonatos mostra várias propriedades peculiares que afetam suas propriedades reológicas.

Por exemplo, tanto a viscosidade plasmática quanto a agregação de eritrócitos são marcadamente mais baixas em recém-nascidos do que em adultos, devido fundamentalmente aos baixos níveis de proteína no sangue, em neonatos. Disso resulta numa diminuição da viscosidade do tecido sanguíneo em determinado hematócrito, particularmente em condições de baixas forças de cisalhamento. Em bebês oriundos de mães diabéticas, a situação pode ficar mais dramática: o pinçamento tardio do cordão, a asfíxia grave e o retardo de crescimento ocasionam policitemia; diminuição acentuada da deformabilidade dos eritrócitos na septicemia, enterocolite necrosante e em casos de deficiência de vitamina E (como quando em exposição a agentes oxidantes); deformabilidade dos glóbulos vermelhos moderadamente

reduzida pelo simples fato da mãe ser diabética. Drogas hemorreológicas não têm sido usadas em neonatos, porém o impacto que a resistência insulínica e, conseqüentemente, o desenvolvimento do estado patológico da diabetes acarretam mudanças nas capacidades reológicas já no neonato. (LINDERKAMP, O)

FIGURA 8: pilhas de células vermelhas do sangue, no formato de "rolos" (*rouleaux*, em francês).



FONTE: disponível em: <<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRYP0tj7saV9o5gqATZ1mUofaAJknQMH114pw&usqp=CAU>>. Acesso em 21 out 2021.

A etnobotânica é uma ciência que investiga as relações intrínsecas entre as culturas e os usos de plantas incidindo, essencialmente, sobre a forma como as plantas são utilizadas em todas as sociedades humanas no planeta Terra. As plantas medicinais ajudam, dentre vários e

numerosos aspectos, no alívio do sofrimento humano e são usadas como subsistência, remédios caseiros e como forma de comércio.

O uso da sabedoria popular na medicina ocorre em todas as comunidades por todo o mundo. Como resultado da busca contínua para achar um tratamento adequado para as doenças, que são específicas em cada comunidade, tem sido desenvolvido uma extensa farmacopéia de plantas medicinais. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, em torno de 80% das pessoas em todo mundo usam a medicina tradicional nos primeiros cuidados na saúde, valor esse extremamente significativo. A medicina tradicional tem atingido importância econômica rapidamente; vale lembrar que em países em desenvolvimento é certamente um dos meios de tratamento mais acessíveis, e até mesmo o único tratamento encontrado em diversas comunidades.

A natureza tem sido fonte de recursos medicinais por milhares de anos e um grande número de compostos medicinais têm sido isolados das plantas. As plantas produzem uma variedade de moléculas bioativas (sendo assim uma fonte importante de cura); as plantas superiores continuam a ser utilizadas na manutenção da saúde na maioria das comunidades, mesmo com o advento da medicina dita “moderna”.

A demanda mundial por ervas medicinais está crescendo e o mercado de fitoterápicos rende um numerário expressivo. Muitas drogas têm entrado no mercado internacional através da exploração da medicina popular.

Em torno de 122 compostos, 80% dos quais são usados com os mesmos propósitos etnobotânicos, são derivados de 94 espécies de plantas. Muitos ingredientes ativos têm sido descobertos de plantas baseadas em informações etnofarmacológicas e patenteados como drogas.

Os métodos etnobotânicos incluem entrevistas com a comunidade em questão sobre as plantas, partes das plantas utilizadas, formas de uso, etc. Uma seleção é feita com as plantas de maior interesse para a farmacobotânica, as plantas utilizadas na medicina tradicional são selecionadas pela população porque são efetivas contra uma determinada doença. (RIGOTTI, M., 2010)

Dentre os compostos ativos potenciais do Ginkgo biloba, destacam-se os ginkgolídeos e os flavonóides.

Os flavonoides estão amplamente presentes nas plantas; quase todos os tecidos das plantas são capazes de sintetizá-los. Os flavonoides exercem papel importante na fisiologia das plantas, pois estão envolvidos no seu crescimento e na sua reprodução, além de fornecer resistência a patógenos e predadores.

Além disso, existe uma variedade enorme de flavonoides identificados - mais de 4.000 - de ocorrência natural. Os flavonoides estão presentes em frutas comestíveis, vegetais folhosos, raízes, tubérculos, bulbos, ervas, temperos, legumes, chá, café e vinho tinto, dentre outros. Eles podem ser classificados em sete grupos: flavonas, flavononas, flavonóis, isoflavonas, flavanóis (catequinas) e antocianinas.

Exemplos de flavonoides frequentes em alimentos são os listados a seguir: flavona (apigenina, rutina); flavanona (naringina, naringerina); flavonol (canferol, quercetina); flavanolol (taxifolina); isoflavona (genisteína, daidzeína, puerarina); flavanol/catequina (epicatequina, epigalocatequina, epigalocatequina galato); antocianidina (cianidina, delphinidina).

Em geral, as folhas, as flores ou a própria planta contêm flavonoides glicosídicos; tecidos de madeira costumam apresentar agliconas, e as sementes apresentam os dois tipos.

Como resultado de sua ubiquidade nas plantas, os flavonoides são parte importante da dieta humana. Estima-se que a média norte-americana do consumo total de flavonoides em adultos seja de 345 mg/dia, sobretudo o consumo de flavan-3-ols (55,7%), seguido de proantocianidinas (28,5%), flavanonas (6,5%), flavonóis (5,2%), antocianidinas (2,7%), isoflavona (0,7%) e flavonas (0,3%). A ingestão diária de flavonoides se deu principalmente a partir de alimentos como chá, sucos de frutas cítricas e frutas cítricas.

Diversos alimentos apresentam os flavonoides listados, além dos já mencionados chás, sucos de frutas cítricas e as frutas cítricas em si. Assim, encontramos esses importantes compostos químicos bioativas também na salsinha, no aipo, no trigo-sarraceno, na casca da laranja, no brócolis, na cebola, na maçã, nas sementes, em outras frutas, na soja, na cereja, no morango e ainda em frutas escuras.

Quase todos os flavonoides têm várias características biológicas e químicas em comum: atividade antioxidante, capacidade de sequestrar espécies reativas de oxigênio, capacidade de sequestrar eletrófilos, capacidade de inibir a nitrosação, capacidade de quelar metais (como o ferro e o cobre), potencial para produzir peróxido de hidrogênio na presença

de alguns metais e, por fim mas não menos importante, capacidade de modular a atividade de algumas enzimas celulares.

Aparentemente, dietas ricas em flavonoides podem proteger contra doenças cardiovasculares, distúrbios neurodegenerativas e alguns tipos de câncer.

Entre os flavonoides mais benéficos e mais estudados nos últimos anos estão as catequinas do chá-verde. O chá é a segunda bebida mais consumida no mundo, bem à frente de bebidas como café, cerveja, vinho e refrigerantes. Ele tem sido usado com propósitos medicinais, na China e no Japão, há milhares de anos. Mais de 300 tipos de chás são produzidos a partir das folhas da *Camellia sinensis* por meio de diferentes processos manufaturados.

Num estudo de 2013, por exemplo, em que se utilizaram as folhas do Ginkgo biloba, a determinação dos ginkgoflavonoides determinou a presença de quercetina, kaempferol e isorhamnetina, além de terpenolactonas, determinadas como os ginkgolídeos A, B, C, J e bilobalídeos. (MARCUCCI, M. C.; CAIEIRO, D. M.)

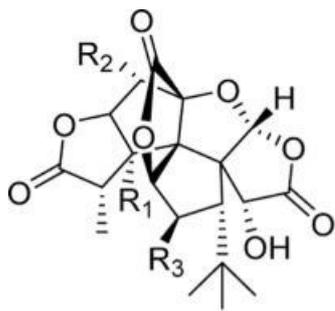
A quercetina, um dos compostos presentes no Ginkgo biloba, tem mostrado vários benefícios à saúde, incluindo proteção contra a osteoporose, certos tipos de câncer doenças pulmonares e cardiovasculares. Seus possíveis benefícios estão relacionados com sua capacidade de eliminar espécies altamente reativas, como os radicais peroxinitrito e hidroxila.

Em um estudo realizado com base na dieta e na análise bioquímica de amostras de sangue, o consumo de quercetina foi associado com a redução dos níveis de colesterol total (LDL), o que pode levar à proteção contra doenças cardiovasculares. Em animais de laboratório, a quercetina inibiu a formação de câncer no pulmão, no colo, na glândula mamária e no fígado, induzida por produtos químicos.

Portanto, aos flavonoides do ginkgo são atribuídas ações antioxidentes e anti-radicaais livres, dentre eles, o radical hidroxila e o ânion superóxido. O metabolismo cerebral também é beneficiado devido a sua ação vascular, pois, além de agir no endotélio da parede dos vasos, promovendo o seu relaxamento, diminuem a resistência periférica aumentando a perfusão arterial e, conseqüentemente, a função cognitiva em áreas específicas, como é o caso do córtex e do hipocampo. Aliás, por beneficiar o endotélio, os flavonoides do ginkgo estão na verdade agindo em prol do maior órgão do corpo humano.

Um primeira possibilidade de atuação antioxidante do ginkgo diz respeito à proteção de unidades de membranas. Pode atuar diretamente nos radicais livres ou recuperar os radicais tocoferila a tocoferol - a vitamina E. A concentração de tocoferol nas membranas é importante, não só para proteção dos fosfolipídeos da bicamada lipídica das unidades de membrana contra o ataque das espécies reativas de oxigênio, como também por inibir a atividade da fosfolipase A2, uma enzima que hidrolisa as ligações éster dos fosfolipídeos, liberando substrato para a cicloxigenase que catalisa a formação de endoperóxidos. (Kusmic *et al.* 2004)

FIGURA 9: estrutura química de alguns constituintes do extrato de Ginkgo biloba; diferentes funções bioquímicas estão presentes.

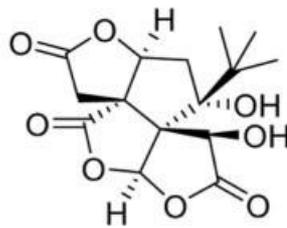


#### Gingkolides

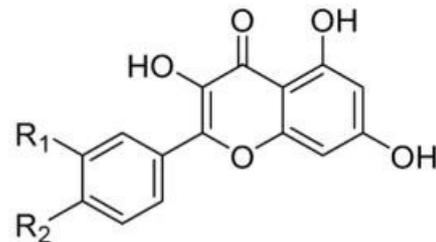
A:  $R_1 = OH$ ;  $R_2, R_3 = H$

B:  $R_1, R_2 = OH$ ;  $R_3 = H$

C:  $R_1, R_2, R_3 = OH$



#### Bilobalide



#### Flavanoids

Quercetin:  $R_1, R_2 = OH$

Kaempferol:  $R_1 = H$ ;  $R_2 = OH$

Isorhamnetin:  $R_1 = OCH_3$ ;  $R_2 = OH$

FONTE: disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640423/>>. Acesso em 25 nov 2021.

Os bilobalídeos, lactonas sesquiterpênicas do extrato de Ginkgo biloba, exercem efeito protetor contra lesões isquêmicas e contra morte neuronal excitotóxica induzida por glutamato, importante e potente neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central. Na lesão isquêmica provocada em cobaia, em uma semana de reperfusão após cinco minutos de

isquemia, houve um aumento significativo na morte neuronal e um significativo decréscimo nos níveis de cicloxigenase 3 (COX-3) - e de mRNA (ácido ribonucléico mensageiro), nos neurônios CA1 do hipocampo. A administração oral do extrato de ginkgo em doses de 25, 50 e 100 mg/ kg/dia e bilobalídeos em doses de 3 e 6 mg/kg/dia por uma semana antes da isquemia produziram uma proteção dose-dependente contra a morte de neurônios e contra isquemia.

Em culturas de neurônios de cerebelo de ratos, a adição de bilobalídeo ou extrato de ginkgo produziu uma proteção dose-dependente contra morte celular induzida por glutamato para uma dose efetiva.

Esses resultados sugerem que tanto o extrato e o bilobalídeo são protetores contra morte neuronal induzida por isquemia *in vivo* e morte neuronal induzida por glutamato *in vitro* por mecanismos sinérgico envolvendo anti-excitotoxicidade, inibição de geração de radicais livres, atenuação de espécies reativas de oxigênio e regulação da expressão gênica mitocondrial. (Chandrasekaran *et al.*, 2003)

Parte do efeito cardioprotetor atribuído ao extrato de ginkgo contra os danos oxidativos gerados pela reperfusão após a isquemia é devido a uma ação específica de seus constituintes terpenoídicos e esse efeitos envolvem um mecanismo independente de sua capacidade de atenuar radicais livres. Desta feita, os constituintes terpenoídicos e os metabólitos falvonoides que são formados após a administração *in vivo* do extrato, atuam de uma maneira complementar para proteger o miocárdio contra lesões por reperfusão isquêmica. (Liebgott *et al.*, 2000)

A alteração mitocondrial é um dos eventos induzido por isquemias e sua prevenção melhora a sobrevivência do tecido. O extrato de ginkgo demonstra propriedades antiisquêmicas atribuídas à fração terpenoídica, principalmente devido a presença de bilobalídeos. As mitocôndrias isoladas de ratos tratados demonstraram um aumento dose-dependente na relação do controle respiratório, devido a um consumo mais baixo do oxigênio. O bilobalídeo diminui o dano provocado pela redução da sensibilidade do consumo do oxigênio na inibição do complexo I por amital ou pela inibição do complexo III pela antimicina A ou mixotiazol. Aumentou ainda a atividade do complexo I, entretanto não a da translocase da adenina. Esses resultados podem ter relação com o efeito protetor do bilobalídeo sobre a taxa de produção de ATP, observada sob circunstâncias isquêmicas.

Outrossim, se os marcadores de dano oxidativo estiverem acima de seus valores aceitáveis, ou mesmo em níveis altos, a suplementação de antioxidantes naturais está indicada. Esses antioxidantes incluem vitaminas A, C e E; betacaroteno; selênio; coenzima Q<sub>10</sub>; taurina; complexo B; e certos bioflavonóides. A ingestão equilibrada de todos os antioxidantes é superior à suplementação individual por causa da codependência demonstrada nas sequências de reações antioxidantes (esse é um exemplo do chamado “efeito comitiva”, onde diferentes nutrientes possuem valores maiores do que a sua simples soma). A esse respeito, vale muito a pena considerar o uso de fontes botânicas de antioxidantes como o Ginkgo biloba, Panax ginseng ou outras fontes igualmente ricas de misturas complexas de polifenóis com vitaminas antioxidantes.

Os metabólitos presentes na urina após administração oral de Ginkgo biloba, em seres humanos, incluem: hipurato (ácido hipúrico, um ácido orgânico carboxílico), *p*-hidroxibenzoato (metilparabeno), *p*-hidroxihipurato, 3-metóxi-4-hidroxibenzoato (ácido vanílico), 3-metóxi-4-hidroxihipurato e 3,4-dihidroxibenzoato (ácido protocatecuico ou ácido 3,4-di-hidroxi-benzoico). (LORD, R. S.; BRALLEY, A.)

Deve-se ter em mente que o Ginkgo biloba é uma das preparações fitoterápicas mais frequentemente prescritas na Alemanha e um dos compostos fitoterápicos mais vendidos sem receita médica nos Estados Unidos da América. Suas indicações nos países supramencionados incluem, por exemplo, uma das três categorias: danos cerebrovasculares, danos em vasculatura periférica, ou danos teciduais. Assim, as indicações para seu uso incluem tanto razões neurológicas quanto motivos psiquiátricos, funcionais e até mesmo sintomas psicológicos; problemas de memória, dificuldades nos processamento de informações (déficit cognitivo), prejuízos em atenção e em concentração, disfunção psicomotora, alterações de humor, presença de fadiga, todos apresentam seu papel de indicação para o uso do Ginkgo biloba.

Entretanto, a maior parte dos efeitos benéficos estão alocados, conforme meta-análise, na inteligência (“fluidez da inteligência”), com 37,8%; atenção seletiva, com 43,7%; e com papel em memória visual e verbal de curto e de longo prazo (com valores variando entre 28% à 33%, sendo funções executivas - como planejamento -, alcançando 33,2% de melhora, além de 20,7% de efeito significativo em memória operacional, 24,4% na flexibilidade e 33% em melhora na velocidade de processamento). Simplesmente, temos um nutracêutico, um

composto de origem vegetal, milenar, com documentação de efeitos benéficos já alcançando robustez de publicação.

Além disso, sintomas de fadiga são melhorados, conforme outro estudo clínico randomizado. Num estudo de apenas um mês de uso, por exemplo, o grupo que recebeu o Ginkgo biloba apresentou melhora significativa de escores (escala de Hamilton) referentes à transtorno de ansiedade generalizada.

Dentre as indicações para o uso de Ginkgo biloba, elencam-se: doença de Alzheimer, demência associada à idade, envelhecimento normal, lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral, demência multi-infartos, aterosclerose cerebral, insuficiência cerebral, edema cerebral, inflamação, claudicação intermitente, além de quadros que envolvem a intoxicação pelo glutamato (mais conhecida como a Síndrome do Restaurante Chinês), pois o glutamato é um aminoácido que funciona como neurotransmissor mas, em algumas situações, pode se tornar uma excitotoxina, representando desta forma um composto que irá ocasionar toxicidade para a célula neuronal. Até mesmo quadros de esclerose múltipla poderiam se beneficiar do uso de Ginkgo biloba.

Na esquizofrenia, doença psiquiátrica séria e crônica, a adição de Ginkgo biloba mostrou algum alento, especialmente nos chamados sintomas negativos, isto é, não aqueles ditos positivos da esquizofrenia (como as alucinações e agitação psicomotora), mas sim sintomas mentais ligados à depressão, fraqueza, diminuição do humor, sonolência, dentre outros.

Como suplemento dietético, encontramos variação de dosagem. A posologia pode variar de apenas uma administração diária, até duas ou mesmo três tomadas ao dia. No caso de idosos, por exemplo, vale a máxima “start Low and go slow”, isto é, iniciar com baixas doses e aumentar lentamente; isso vale, também e é claro, para casos de insuficiência renal ou hepática, quando ocorre alteração do metabolismo da maior parte dos compostos, sejam medicamentos ou nutrientes. Há uma variação no uso do Ginkgo biloba, especialmente em seu extrato, de 80 mg, como dose menor, até o máximo utilizado de 720 mg, notadamente em ensaios clínicos para demência e em casos de desordens circulatórias e problemas manifestos de memória.

Entretanto, melhoras significativas são observadas quando as dosagens variam de 120 mg à 300 mg, por períodos de uso que se estendem de três à 12 semanas, ou seja, cerca de um

à três meses. Esse tempo, conforme estudado, já seria suficiente para que os efeitos benéficos desejados deste fitoterápico ficassem em evidência.

No caso da demência encontrada em pacientes portadores da Doença de Alzheimer, um importante estudo alemão anotou resultados positivos para o uso de Ginkgo biloba. Houve evidências de um benefício em altas doses (no caso em questão, usou-se 240 mg do produto). Em pacientes tomando esta dose, há indícios de um benefício principalmente para a cognição e também para os sintomas psicopatológicos que acompanham a condição. O estudo aponta efeitos do Ginkgo baseados em resultados heterogêneos. Os autores citaram ainda que os efeitos benéficos são produto de uma série de compostos que atuam em conjunto para proporcionar a melhora que se observa nos pacientes, especialmente em seus sintomas demenciais. (JANSSEN, I. M., 2010).

Os efeitos antioxidantes e os efeitos de antiagregação plaquetária seriam, respectivamente, obra das flavonas e dos terpenos. Efeitos modulatórios da planta são observados no tônus cerebrovascular, na atividade de receptores e de transmissores, no próprio metabolismo da glicose, além do importante efeito que se pode encontrar no eletroencefalograma.

Os ginkgolídeos facilitam, desta forma, o fluxo de sangue. O tratamento com altas doses de Ginkgo biloba pode diminuir a lesão por reperfusão, melhorando o índice cardíaco e o acidente vascular cerebral esquerdo após a troca de válvula aórtica. Doença arterial oclusiva periférica e zumbido e tontura de origem vascular também são aliviados com o composto. Os mecanismos primários observados que oferecem esse tipo de proteção englobam, além de maior vasoregulação, antagonismo plaquetário e proteção contra danos de estresse oxidativo, todos presentes na claudicação intermitente.

Os efeitos notadamente neurológicos, aqueles exercidos na forma de proteção ou melhora do desempenho da célula neuronal, incluem melhora do fluxo sanguíneo, redução de lesões por isquemia-reperfusão, e diminuição da agregação plaquetária. Já na doença de Alzheimer, os mecanismos neuroprotetores envolvem antioxidação, antiapoptose, antiinflamação, proteção contra desordens mitocondriais, proteção contra agregados amilóide e  $\beta$ -amilóides, homeostase iônica, modulação da fosforilação de proteína tau, e indução de fatores de crescimento.

Aliás, o Ginkgo biloba exerce efeito na mitocôndria, a usina de força da célula. Como os flavonóides são verdadeiros varredores de radicais livres, e como muitos radicais livres são gerados pela mitocôndria como parte normal de sua função, a proteção mitocondrial exercida pelo fitoterápico alcança a cadeia respiratória propriamente dita, contribuindo assim para a redução das espécies reativas de oxigênio.

Adicionalmente, o Ginkgo pode fornecer ainda ações antiapoptóticas através de mecanismos de sinalização intracelulares diretamente envolvidos na apoptose, com as frações flavonóides e dos terpenos protagonizando papel maior. (DIAMOND, B. J.; BAILEY, M. R.)

Os assim chamados ginkgolideos são lactonas dos terpenos, uma classe de constituintes bioativos em preparações padrão do extrato da folha do Ginkgo biloba. O impacto deste subgrupo de terpenos ocorre em fenômeno ligado à carboxilação no sangue. Suas meias-vidas, tanto em ginkgolideos A, B e C, variaram de sete à 13 horas no plasma sanguíneo. A carboxilação reduz o fator de ativação plaquetária, e os compostos ativos do Ginkgo biloba, responsáveis pelos efeitos benéficos, são quase uniformemente distribuídos em vários fluidos e tecidos corporais. (LIU, X. et al.)

Os fitonutrientes, no contexto de saúde humana e nutrição, são reconhecidos como substâncias químicas bioativas de origem vegetal (em oposição às de origem animal ou mineral), que quando ingeridos têm um ou mais efeitos positivos no metabolismo de seres humanos.

Os fitonutrientes, outrossim, não são ainda considerados essenciais para a vida, porém parecem ser essenciais para a longevidade prolongada com saúde; eles portanto podem ser classificados tal qual as vitaminas e os minerais de micronutrientes (não vitamínicos, não minerais).

Os fitoquímicos, além de outras substâncias de origem animal ou mineral, portanto, que na forma concentrada exercem funções suprafisiológicas com ações terapêuticas úteis, são denominados nutracêuticos. Dentre os nutracêuticos, destacam-se os ácidos orgânicos, as aminas, os organossulfurados, os polifenóis, os polissacarídeos, e os terpenos, de importante interesse no caso do Ginkgo biloba. Aqui a fitotaxonomia, o estudo taxonômico do reino vegetal, adquire particular importância, já que diferentes compostos podem estar presentes num determinado alimento.

Os terpenos são hidrocarbonetos insaturados e compõem um amplo grupo, formado, por exemplo, pelos limonoides (como os mexicanolídeos), pelos carotenóides (mais de seis mil tipos, como os beta-carotenos), pelas saponinas (como o alcaçuz), e pelos cromanóis (aqui se destacam os tocoferóis e os tocotrienóis). Os terpenos são também chamados de terpenóides ou de isoprenóides, e podem ser hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, tetraterpenos (como no caso dos carotenóides), e, em unidades maiores ainda, são politerpenos. (DAMODARAN, S.; PARKIN, K. L)

O Ginkolideo A é um efetivo antagonista do fator de agregação plaquetária, um mensageiro derivado de fosfolipídio que está ainda envolvido da resposta imune à infecção, no dano neural por isquemia e danos por excitotoxicidade. Injúrias inflamatórias ocasionam aumento da produção do fator de agregação plaquetária, que pode atuar como mensageiro autocrino, paracrino, ou endocrino, que induz por fim proteínas inflamatórias, como óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), cicloxigenase do tipo 2, além do fator de necrose tumoral alfa (FNT-alfa). Interferência na cascata da fosfoinosítídeo 3-quinase (PI3K) em resposta à ativação lipopolissacarídica também foi proposta para o Ginkolideo A.

Entretanto, fato único no Ginkolideo A é sua propriedade ansiolítico, que não foi até o momento observada em outros compostos do extrato de Ginkgo biloba. Importante ressaltar que o efeito ansiolítico não foi bloqueado pelo antagonista clássico de GABA (ácido gama aminobutírico), o flumazenil. Ansiolíticos ditos convencionais funcionam através da estimulação de receptores do GABA<sub>A</sub>, promovendo resposta inibitória que resulta então em sedação e efeitos adversos. Como o efeito ansiolítico promovido pelo Ginkolideo A não foi bloqueado pelo antagonismo GABA, sugere-se um novo mecanismo. Há um aumento no AMPc através de proteína ligadora (CREB), elemento de resposta ao AMPc, na região dorsal do hipocampo e da amígdala.

Por sua vez, o Ginkolideo B é muito mais potente antagonista do fator de agregação plaquetário, sendo clinicamente testado em sépsis, esclerose múltipla, cefaléias e lesão de isquemia-reperfusão em transplantados. Pode ter utilidade no tratamento de sépsis causada por gram negativos. Se tratados com antibioticoterapia padrão adicionado ao extrato de Ginkgo biloba, pacientes apresentam redução em taxas de mortalidade. Em modelos animais, por exemplo, o Ginkolideo B diminuiu a expressão de catepsinas B e L, proteases lisossômicas implicadas na morte celular. O mesmo se deu em relação à cefaléia com auras:

houve redução no tempo da aura em si, além de redução na severidade da dor. Aqui, a habilidade do Ginkolídeo B em reduzir tanto o fator de agregação plaquetário quanto em influenciar a diminuição na liberação do glutamato podem explicar o mecanismo de ação do composto em cefaléias.

Seguindo adiante, encontramos o composto Ginkolídeo C, presente no extrato do Ginkgo biloba. É o composto menos estudado; apresenta menor potência como antagonista do fator de agregação plaquetário, devido a uma substituição  $7\beta$ -OH; isso ocasiona maior metilação da molécula e, por conseguinte, redução em sua atividade. Apesar dessa variação em sua farmacodinâmica, o composto contribui para os efeitos gerais do Ginkgo biloba.

Partindo agora para os bilobalídeos, encontra-se uma estrutura quimicamente similar aos ginkolídeos, embora aqueles sejam terpenos do tipo trilactonas: não são antagonistas do fator de agregação plaquetária de forma direta, porém acredita-se que atuem de forma sinérgica com os ginkolídeos A, B e C.

Similarmente aos ginkolídeos, os bilobalídeos apresentam outras propriedades benéficas. Através de propriedades antiinflamatórias, reduzem inflamação neuronal após lesão por isquemia-reperfusão, inflamação induzida por hipóxia, além de dor por inflamação. Reduz, assim como outros compostos do Ginkgo, a liberação do glutamato em infarto e em áreas de penumbra após acidente vascular cerebral, resultando em menor excitotoxicidade e em menor área infartada; esses efeitos podem assim se estender às doenças neurodegenerativas. De forma complementar às propriedades neuroprotetoras, os bilobalídeos do Ginkgo biloba reduzem diferenciação de célula P19 via sinalização de catarinas (Wnt/ $\beta$ -catenina). Essa via induz proliferação celular por translocação de  $\beta$ -catenina no núcleo após acoplagem do receptor Wnt. O resultado desse complexo mecanismo é que os bilobalídeos contribuem para a neuroregeneração, processo fundamental em agressões à célula nervosa.

A fração livre de terpenos consiste basicamente de flavonóides e moléculas polifenólicas. Vários caminhos de sinalização podem ser modulados ou mesmo ativados pelos flavonóides, atuando na função cerebral, na cognição e na sobrevivência celular. O aspecto mais estudado dos flavonóides é sua capacidade de agir como antioxidantes, eliminando diretamente os oxidantes e os radicais livres, principalmente radicais hidroxila, deslocando o elétron desemparelhado resultante dentro da estrutura polifenólica. Essa incrível propriedade

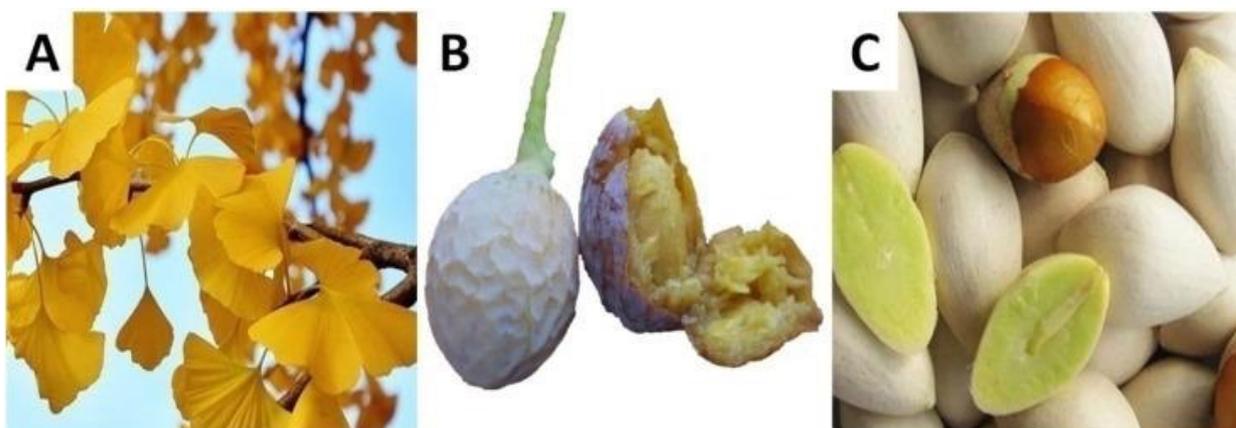
levou ao seu uso em fisiopatologia oxidativa e inflamatória, como as vistas na doença de Alzheimer, no câncer e em doenças cardiovasculares.

Um flavonóide em particular, a quercetina, foi clinicamente investigada por seus efeitos na hipertensão arterial. Administração de quercetina reduziu pressão arterial sistêmica em homens, por um mecanismo independente da enzima conversora de angiotensina (ECA), endotelina-1, ou biodisponibilidade de óxido nítrico. O efeito anti-hipertensivo pode ser devido à rápida prospecção do radical superóxido e de  $H_2O_2$ , que estão envolvidos na vasoconstrição.

Outro flavonóide, o kaempferol, apresenta propriedades anticoagulantes parcialmente atribuídas à sinalização PI3K/Akt/PKB, que pode complementar os processos mencionados anteriormente, em outros constituintes do Ginkgo biloba. (NASH, K. M., SHAH, Z. A.)

Estudo fitoquímicos mais modernos têm demonstrado que o polissacarídeo é um dos componentes biologicamente ativos importantes no Ginkgo biloba. Nas últimas duas décadas, pelo menos, o isolamento, as propriedades químicas e as bioatividades de polissacarídeos das folhas, sementes e sarcotesta do Ginkgo têm chamado muita atenção de diversos estudiosos ao redor do mundo. Demonstrou-se que os esses polissacarídeos de Ginkgo biloba têm várias atividades biológicas notáveis, como já citadas propriedades antioxidantes, antivirais, antitumorais, antiinflamatórias, imunomoduladoras e ainda efeitos de hepatoproteção. Além disso, diferentes materiais e métodos de extração resultam na diferença na estrutura e bioatividade dos polissacarídeos do Ginkgo biloba. (FANG, J. et al. 2020.)

FIGURA 10: belíssimas estruturas do Ginkgo biloba são expostas logo abaixo. A - Folhas; B - Sarcotesta; C - Sementes.



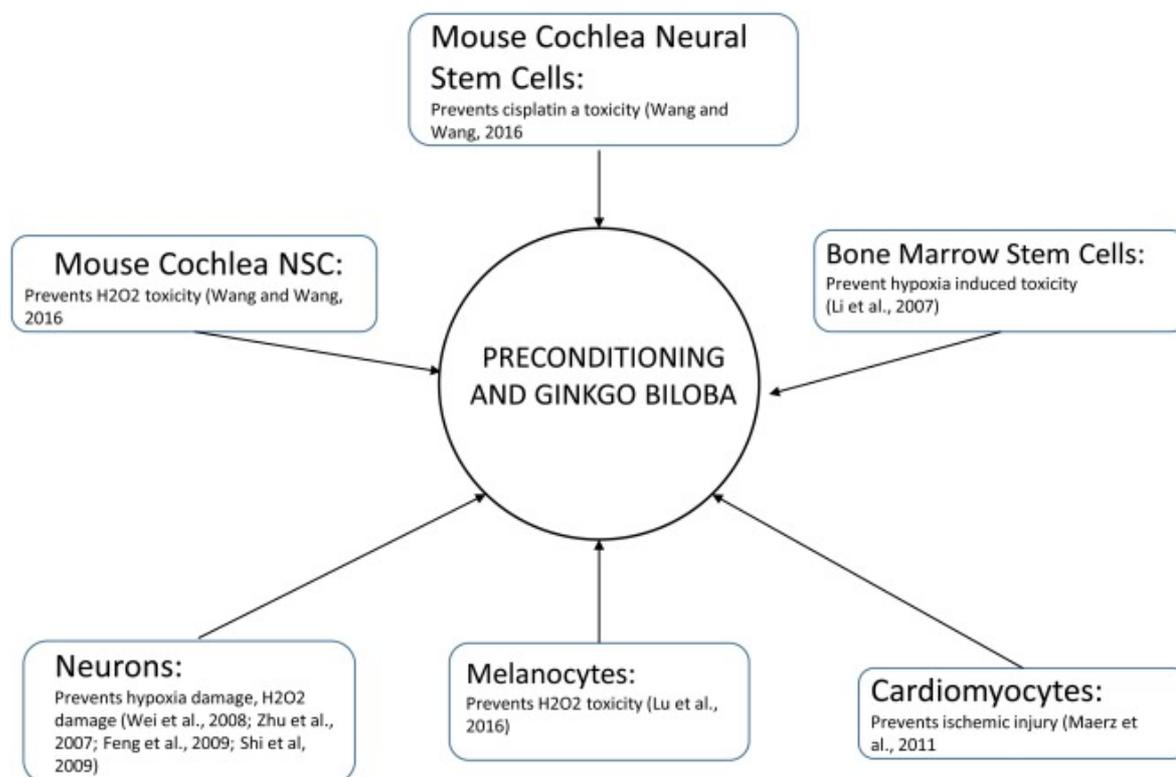
FONTE: FANG, J. et al. **Extraction, structure and bioactivities of the polysaccharides from Ginkgo biloba: A review**. Shaanxi (China): International Journal of Biological Macromolecules, n. 162, p. 1897-1905, 2020.

Em resumo, o conteúdo de manose é maior nas sementes de Ginkgo biloba, enquanto que o conteúdo de galactose e de glicose é maior na sarcotesta. A maioria dos polissacarídeos das folhas de Ginkgo biloba exibem notável atividade antioxidante, enquanto os polissacarídeos na sarcotesta mostram maior atividade anti-tumoral. Além disso, o polissacarídeo de extração tratado com ultra-som e enzima exibiu a maior atividade inibitória de alfa-glucosidase e atividades antioxidantes.

Extratos de Ginkgo biloba demonstraram induzir comumente respostas de dose bifásica em uma variedade de tipos de células e desfechos clínicos (por exemplo, células-tronco neurais da cóclea, viabilidade celular e ainda proliferação celular). A magnitude e escopo de estimulação em doses baixas dessas respostas à dose bifásica são semelhantes às relatadas para as respostas à dose hormética. Estas respostas de dose hormética ocorrem dentro de respostas estimulatórias diretas, bem como em protocolos experimentais de pré-condicionamento, exibindo assim resistência adquirida dentro de uma estrutura temporal e homeodinâmica adaptativa e protocolos de medição repetidos.

As respostas de dose de Ginkgo biloba demonstradas refletem ainda a ocorrência geral de respostas de dose hormética que parecem consistentemente ser independentes do modelo biológico, desfecho clínico, agente indutor e ou ligado ao mecanismo em si. Essas descobertas têm implicações importantes para consideração do estudo de projetos envolvendo seleção de dose, espaçamento de uso da dose, tamanho da amostra analisada e poder estatístico calculado. Isso ilustra e, mais ainda, fortalece a necessidade de caracterizar o intervalo de resposta estimulatória de baixa dose e a dose ideal para explorar o potencial em saúde pública, aplicações clínicas de agentes derivados de plantas como o descrito neste trabalho, especialmente envolvendo o Ginkgo biloba.

FIGURA 11: alguns exemplos de efeitos do Ginkgo biloba.



FONTE: CALABRESE, E. J. et al. **Hormesis and Ginkgo biloba (GB): Numerous biological effects of GB are mediated via hormesis.** Amherst (Massachusetts, EUA): Ageing Research Reviews, n. 64, p. 1568-1637, 2020.

Muitos autores, em suma, opinam que os resultados são suficientemente extensos para sugerir que a capacidade do Ginkgo biloba de induzir resposta à dose hormética, que podem ser explorados dentro de protocolos de pré-condicionamento, merecem consideração. Esta posição é apoiada por inúmeras ilustrações de efeitos horméticos semelhantes induzidos por outros agentes derivados de plantas (e que contam também com extensos e consolidados estudos e usos consagrados na prática clínica), como o resveratrol, a curumina, o chá verde e sua catuquina principal, o EGCG (sigla para definir a molécula de epigallocatequina-3-galato), além de outros compostos polifenólicos. (CALABRESE, E. J. et al. 2020)

As doenças neurodegenerativas envolvem diferentes grupos de patologias do sistema nervoso central, caracterizadas por uma perda progressiva da transmissão sináptica em alguns circuitos neuronais específicos. Esse déficit de fluxo de informações, sem nenhum dano

estrutural evidente, é então seguido por morte neuronal progressiva com perda de volume e acúmulo óbvio de substâncias tóxicas em ambos os espaços extra-neuronais (como, por exemplo, as placas beta-amilóides) e também intra-neuronais (como, por exemplo, emaranhados neurofibrilares). Além desses achados consistentes, esses transtornos são classificados considerando características clínicas, tais como encontrados na doença de Parkinson ou na demência, distribuição anatômica de neurodegeneração (como as observadas em degenerações frontotemporais, degenerações espinocerebelares), ou como resultado de outras anormalidades. Dependendo do tipo de doença, a deterioração neuronal pode resultar em déficits cognitivos, demência, alterações motoras e de movimento, distúrbios comportamentais e psicológicos (com todo um quadro de comorbididades psiquiátricas que poderiam estar envolvidos).

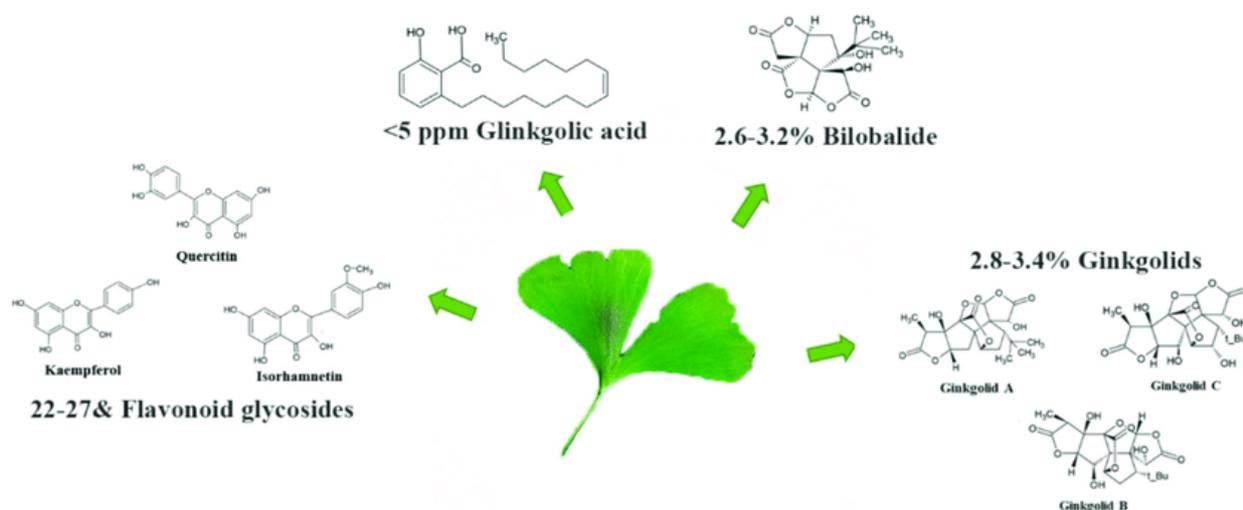
Dentre os diversos fatores de risco presentes ou envolvidos para o desenvolvimento e perpetuação das desordens cognitivas leves, encontramos: condições neuropsiquiátricas preexistentes, sexo, fatores de risco vascular, alelo da Apolipoproteína E, doenças coronarianas, idade, risco cardiovascular, história familiar, dentre outros.

Uma representação didática dos subtipos de desordens cognitivas leves inclui uma primeira divisão entre perda de memória e a ausência de comprometimento na memória. Aqueles com comprometimento de memória, encontramos o tipo conhecido como doença de Alzheimer. Já a divisão daqueles sem comprometimento de memória, pode-se subdividir este grupo naqueles com predominância simples, como a demência frontotemporal, ou aqueles com predominância múltipla, onde inclui-se a demência por corpos de Lewy e as demências vasculares (já que ambas comprometem diferentes domínios cerebrais em exames de imagem).

Na década de 1960, o farmacêutico Dr. Willmar Schwabe introduziu um medicamento à base do extrato de uma folha que continha terpenóides e flavonóides glicosídeos e ácido orgânicos. De vários estudos, conduzidos em modelos celulares e posteriormente em modelos animais, mostraram os efeitos neuroprotetores deste medicamento. Posteriormente, este produto foi modificado para melhorar as boas características e diminuir os efeitos colaterais; desta feita, na década de 1980, foi proposto então, com o nome de EGb 761®, com enriquecimento em flavonóides, ginkgolídeos e bilobalídeos, além de uma redução dos ácidos ginkgólicos. Portanto, medicamentos fitoterápicos com extratos de folhas de Ginkgo biloba,

com o princípio ativo EGb 761®, pertencem à categoria de drogas cognitivas, autorizadas em muitos estados europeus. Particularmente, o EGb 761® é um pó amarelo-marrom ou amarelo-laranja claro que tem que satisfazer todos os requisitos da monografia atual da farmacopéia europeia donde se enquadra “Ginkgo extrato seco, refinado e quantificado”. A fração de flavonóides é responsável pelas propriedades antioxidantes. EGb 761® contém entre 22% e 27% de flavonóides glicosídeos (ou seja, kaempferol, quercetina e isorhamnetina); 3,4% de ginkgolídeos A, B e C, 2,6% a 3,2% de bilobalídeos e contém menos de cinco partes por milhão (5 ppm) de ácidos ginkgólicos.

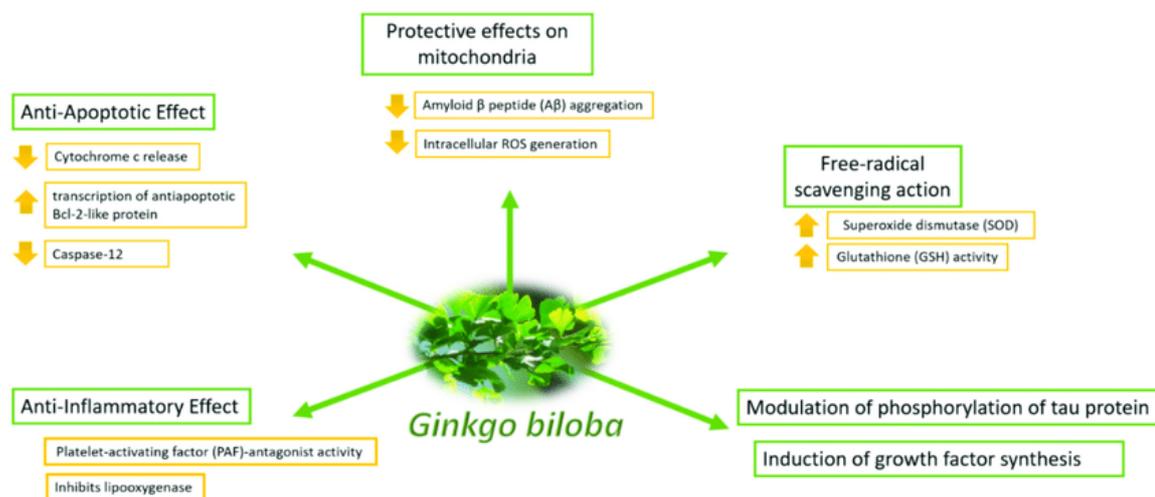
FIGURA 12: ALGUNS COMPOSTOS ATIVOS DO EGB 761®.



FONTE: TOMINO, C. et al. **Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: The Role of Ginkgo biloba (EGb 761®)**. Roma: Pharmaceuticals, v. 14, n. 305, 2021.

Os flavonóides do ginkgo e as lactonas de terpeno (diterpenos ginkgolídeo A, B e C e o bilobalídeo sesquiterpênico, todos fornecidos com três anéis de lactona), são ingredientes do EGb 761® com características terapêuticas. Em particular, ginkgolídeo A demonstrou não ter a capacidade de limpar o superóxido, enquanto que a atividade de eliminação de superóxido feita pelo bilobalídeo e os ginkgolídeos B e C poderiam ter esta importante atividade.

FIGURA 13: alguns dos mecanismos de ação do Ginkgo biloba.



FONTE: TOMINO, C. et al. **Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: The Role of Ginkgo biloba (EGb 761®)**. Roma: Pharmaceuticals, v. 14, n. 305, 2021.

O extrato padronizado reduz a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio e protege a mitocôndria e os complexos mitocôndrias dentro da cadeia respiratória dos mesmo agentes de espécies reativas de oxigênio; portanto, Ginkgo biloba aumenta o metabolismo energético e a disponibilidade da maior moeda de energia do corpo humano, o ATP (adenosina trifosfatada, discutida anteriormente).

Estudos demonstraram ainda um papel positivo na neuroinflamação, incluindo ação inibitória específica em fatores de transcrição inflamatórios moleculares em nível neuronal e na própria micróglia. Como se não bastasse, o Ginkgo biloba reduz a agregação plaquetária e a produção de placas beta-amilóides. Aumenta a atividade autofágica e a degradação de proteínas TAU fosforiladas nos lisossomos e nos neurônios.

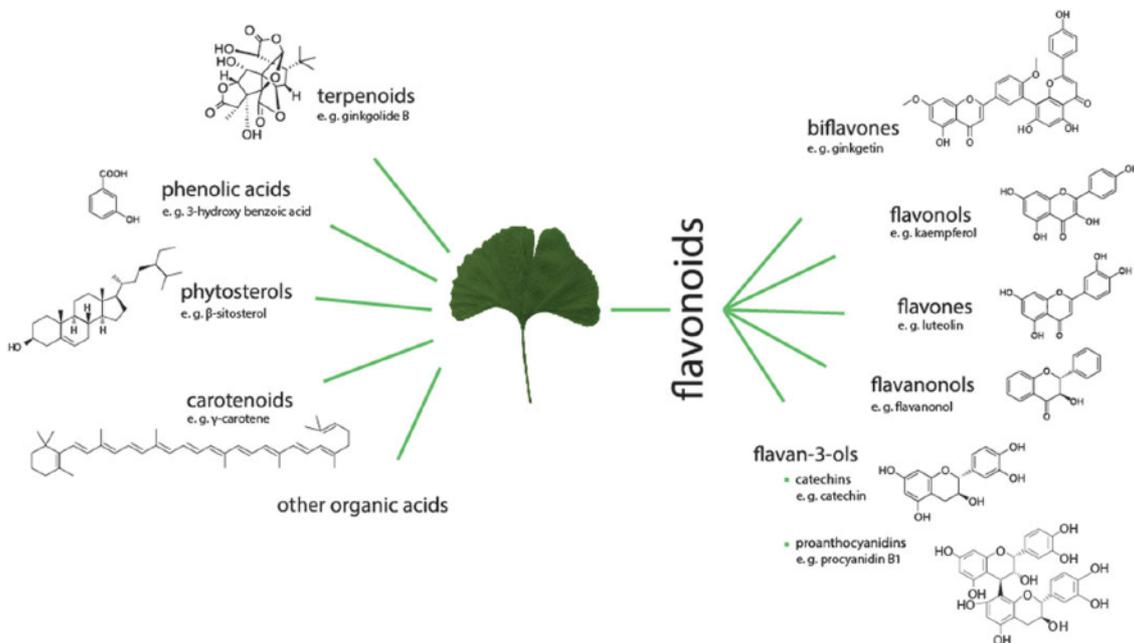
Ocorre aumento de atividade dopaminérgica e a neurotransmissão noradrenérgica, importantes mecanismos de neuroproteção e de melhora nos distúrbios cognitivos leves em idosos.

Dentre outros efeitos, ainda, observa-se o auxílio em funções sinápticas e na neuroplasticidade cerebral, além de um efeito positivo na neurogênese. Aumento da densidade

na espinha medular e melhora no potencial de ação neuronal são outros efeitos benéficos observados com o consumo deste fitoterápico polivalente. (TOMINO, C. et al. 2021)

Outros benefícios do Ginkgo biloba são descritos e estudados, além da aplicação na neuropsiquiatria. Isso inclui o uso para a perda de peso ou emagrecimento, como efeito antidiabético, anti-hipertensivo e por possuir ainda propriedades antilipêmicas - todas propriedades interessantes no que concerne à abordagem no tratamento da síndrome metabólica, anteriormente denominada síndrome X, também conhecida como síndrome de resistência insulínica, por ter a resistência da insulina como um fator primordial no desencadeamento da miríade de sinais e de sintomas da síndrome em questão.

FIGURA 14: estrutura química de vários compostos do Ginkgo biloba.

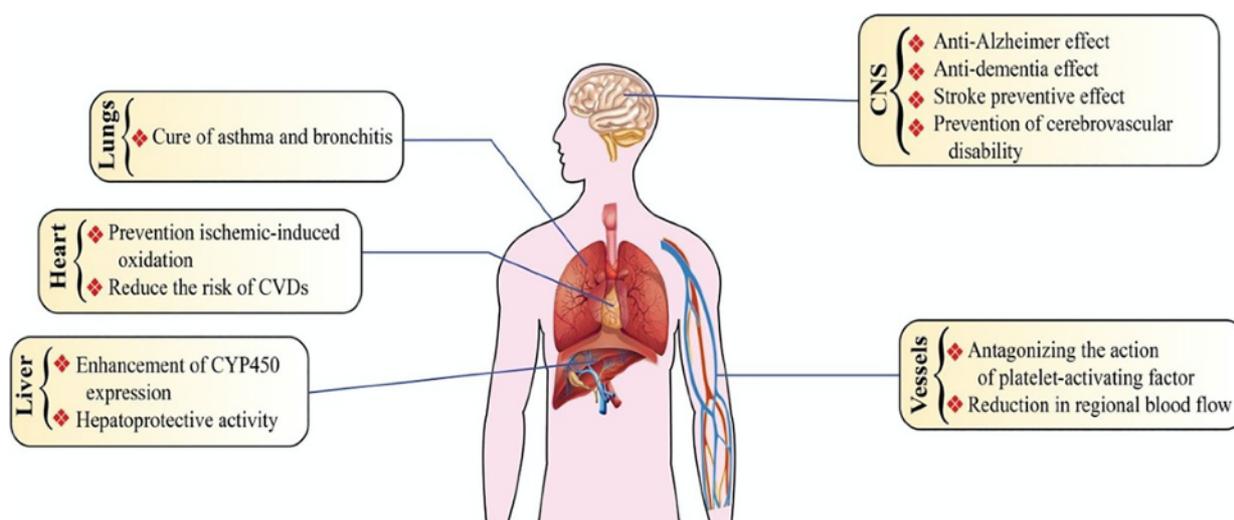


FONTE: EISVAND, F. et al. **The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review.** Mashhad (Irã): Phytotherapy Research, p. 1-14, 2020.

A síndrome metabólica se relaciona com o aumento de risco cardiovascular e com o aumento de eventos cardiovasculares adversos. Os principais compostos do Ginkgo biloba, como os bilobalídeos, os gikgolídeos A, B e C, a isohamnetina, a quercetina, e o kaempferol contribuem para os efeitos benéficos além do sistema nervoso central e além da proteção ao neurônio em si, pois os compostos atuam positivamente nos indicadores de massa corpórea, pressão arterial sistêmica, efeitos de proteção hepática, dislipidemia e hiperglicemia.

Os pesquisadores ressaltam que o uso do Ginkgo biloba é seguro, podendo se tornar um problema apenas em populações idosas e em uso de outros medicamentos, porém não devido ao uso do Ginkgo em si, desde que em posologia adequada.

FIGURA 15: efeitos do Ginkgo biloba na síndrome metabólica; observa-se claramente que os benefícios não estão somente limitados ao sistema nervoso central.



FONTE: EISVAND, F. et al. **The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review.** Mashhad (Irã): Phytotherapy Research, p. 1-14, 2020.

O uso de produtos baseados em plantas medicinais e suplementos aumentou dramaticamente durante as últimas décadas. Algumas ervas e fitoterápicos são utilizados no

tratamento de diabetes e de diversas doenças cardiovasculares. O Ginkgo biloba regula o perfil de ácidos graxos ao diminuir os níveis de LDL colesterol e de triglicéridos, além de possuir o efeito de aumentar os níveis de HDL no sangue. O Ginkgo biloba ainda diminui a pressão arterial sistêmica através principalmente da expressão da óxido nítrico sintase (na sigla em inglês, eNOS, de endothelial nitric oxide synthase, ou óxido nítrico sintase derivada do endotélio). Ocorre diminuição dos níveis de glicose sanguíneos pelo aumento do consumo de glicose e pela maior sensibilidade à insulina. Esses fatores, combinados, demonstram o interessante uso, na prática clínica, do Ginkgo biloba para o manejo de pacientes em síndrome metabólica.

O estresse, a depressão, a ansiedade e os demais problemas de saúde mental associados aumentaram enormemente nos tempos modernos, e a busca por eficazes e alternativas seguras de fontes naturais (e aqui cabe ressaltar, especialmente de produtos de origem vegetais) devem, portanto, continuar a crescer.

A imobilização forçada é um dos melhores modelos explorados de estresse em ratos e o papel da corticosterona, serotonina e catecolaminas, ou seja, norepinefrina e dopamina, é já fartamente documentado. Numerosos estudos têm demonstrado que Ginkgo biloba tem propriedades antioxidantes e neuroprotetoras e utilidade em insuficiência cerebrovascular e desempenho cerebral prejudicado.

Já que a secreção exagerada de glucocorticóides durante a exposição a vários estressores é sabidamente um método para induzir ou mesmo piorar estados patológicos em modelos predispostos, a procura por drogas com a habilidade de reduzir a síntese de glucocorticóides (e conseqüentemente sua quantidade) é uma abordagem útil para detectar atividade anti-estresse.

Num determinado estudo, o efeito protetor do Ginkgo biloba frente às alterações induzidas pelo estresse do confinamento em ratos, observado notadamente em marcadores bioquímicos de catecolaminas, serotonina e em concentrações plasmáticas de corticosterona, pode ser anotado na redução e posterior reversão destes marcadores biomoleculares de estresse. As mudanças apareciam desde cedo, com cerca de uma hora após administração do Ginkgo, com duração de efeito estendendo-se para até quatro horas, sugerindo adaptação do animal, com o passar do tempo, a situações de estresse.

As catecolaminas são muito sensíveis ao comportamento, estimulação emocional e cognitiva e a magnitude de resposta depende evidentemente da intensidade do estresse aplicado. A secreção de neurohormônios, isto é, CRH (do inglês, hormônio liberador de corticotrofina) e de AVP (também da língua de Shakespeare, arginina-vasopressina), reconhecidas como as substâncias fisiológicas mais importantes envolvidas no nível basal e no nível de estresse induzido ligado à ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e secreção de glucocorticóide, são controlados por uma variedade de monoaminas e de peptídeos cerebrais, como as catecolaminas, serotonina e pelo próprio neuropeptídeo Y.

O papel do Ginkgo biloba nestes casos, segundo o estudo, foi o de justamente inibir a secreção de corticosterona e foi demonstrado agir diretamente no nível da glândula adrenal através da diminuição do número de receptores periféricos de benzodiazepínicos. Os neurônios produtores de catecolaminas na medula oblonga (que inervam diretamente os neurônios do hipotálamo que liberam a secreção de corticotrofina) constituem a maior via estimulatória no estresse induzido ativado através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Como se não bastassem todos os benefícios descritos com o uso do Ginkgo biloba, ainda por cima ampla experiência tanto em experimentações quanto na própria clínica sugerem nenhum efeito adverso no uso a longo prazo, isto é, por mais de seis à 12 semanas (um mês e meio até três meses), nas dosagens adequadas. Pacientes já estressados merecem cuidados especiais e proteção contra o risco de estresse iatrogênico, perfazendo assim o uso de produtos naturais uma escolha óbvia para manejo e tratamento. (SHAH, Z. A. et al., 2003)

Em pacientes que padecem de tumor cerebral, também o Ginkgo biloba foi devidamente posto à prova. Num estudo americano conduzido em 2012, pacientes que apresentavam tumor cerebral e que se submeteram à irradiação como forma de tratamento, e que sobreviveram, foram alocados para o uso do produto botânico Ginkgo biloba (na dosagem de 120 mg/dia, sendo administração dividida, isto é, três administrações de 40 mg ao dia), durante um período curto de apenas 24 semanas (ou seja, seis meses) seguidos de uma pausa de seis semanas sem utilizar o produto. Ao final, todos os pacientes que concluíram o estudo apresentaram melhoras em funções executivas, atenção e concentração, memória não-verbal, humor e em parâmetros até mesmo de aptidão física. Portanto, melhoras significativas em qualidade de vida e função cognitiva foram observadas pelos pacientes e pelos cientistas que conduziram o estudo, em que pese serem os pacientes selecionados sobreviventes tanto de

tumor cerebral quanto de irradiação craniana como forma de tratamento convencional. (ATTIA, A. et al., 2012)

Partindo para outra área, mas ainda com repercussões clínicas e psicológicas importantes, encontramos um estudo em pacientes que sofrem de glaucoma. Nos últimos 150 anos, o glaucoma é considerado uma doença resultante e perpetuada pela pressão intraocular elevada. Entretanto, mais recentemente este conceito vem sofrendo algumas modificações, notadamente pelo fato de que muitos pacientes com toda a sintomatologia compatível com o glaucoma apresentam pressão intraocular normal. Portanto, uma definição mais moderna e acurada é que o glaucoma resulta numa neuropatia óptica caracterizada por um padrão específico de dano no campo visual e lesão na cabeça do nervo óptico, que representam o resultado final de uma série de condições que podem afetar o olho. Muitos, porém não a totalidade, apresentam ainda a pressão intraocular elevada; a pressão intraocular elevada não é uma doença em si, porém um fator de risco para o desenvolvimento de anormalidades glaucomatosas progressivas.

Outros riscos envolvidos incluem hipotensão sistêmica, incluindo hipotensão posicional ou noturna, doenças cardiovasculares, vasoespasmos (enxaqueca, doença de Raynaud), autoregulação vascular deficiente, doenças autoimunes, anormalidades da coagulação e isquemia cerebral microvascular.

Todas as medicações aprovadas para o tratamento do glaucoma focam exclusivamente na diminuição da pressão intraocular; nenhuma é capaz de conter o dano progressivo mesmo após o controle da pressão; além disso, estes tratamento convencionais não conseguem contemplar àqueles com pressão intraocular normal.

Ginkgo biloba contém mais de 60 compostos bioativos conhecidos. O extrato padronizado usado mais amplamente na pesquisa clínica, EGb 761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co, Karlsruhe, Alemanha), contém 24% de glicosídeos ginkgo flavona (flavonóides), 6% de lactonas terpênicas (ginkgolídeos e bilobalida), aproximadamente 7% de proantocianidinas, e outros compostos não caracterizados. Os flavonóides caracterizados incluem kaempferol, quercetina e isorhamnet com glicose ou ramnose. Os ginkgolídeos são terpenos de caixa de 20 carbonos exclusivos que incorporam um grupo terc-butil e seis anéis de 5 membros. Eles não são conhecidos em nenhum outro lugar da natureza e são divididos em tipos A, B, C, J e M, todos os quais diferem no número e posição dos grupos hidroxila.

Outros componentes menores incluem ácido chiquímico, ácido 3, 4-hidroxibenzoico, 3-ácido metoxi-4-hidroxibenzoico, 6-hidroxiquinurênico ácido, ácido quinurênico e ácido ascórbico.

O extrato de Ginkgo biloba é capaz de proteger a retina do processo de lipoperoxidação, injúria ocasionada por reperfusão e de danos decorrentes de fotocoagulação por argônio. Também no descolamento de retina por tração o fitoterápico demonstrou benefícios. Além desses efeitos altamente positivos para o olho, o Ginkgo é capaz de proteger dos danos ocasionados pela retinopatia diabética. Retinopatia ocasionada pelo uso de cloroquina pode ser amenizada através do uso consciencioso do extrato padronizado de Ginkgo biloba.

Ao se combinar o fitoterápico gengibre (*Zingiber officinale*) com o Ginkgo biloba, obtém-se propriedades antieméticas similares àquelas proporcionadas pelo medicamento metoclopramida. O verdadeiro bônus, entretanto, é que o extrato de Ginkgo biloba tem apresentado, como efeitos colaterais, similitude com o placebo. A dermatite de contato descrita com o uso do Ginkgo pode ser plenamente eliminada ao se adotar processo de extração adequado e padronizado, de forma que este problema venha a desaparecer por completo. (RITCH, R. 2000)

Outro trabalho, realizado por um grupo de pesquisadores engajados em Valência, na Espanha, buscou verificar se o uso de Ginkgo biloba (através do extrato padronizado EGb 761) é capaz de prevenir as mudanças tanto em função quanto em morfologia que ocorrem com o envelhecimento mitocondrial e, além desse item, os cientistas buscaram testar se essas mesmas alterações podem ser minimizadas com a proteção conferida pelo extrato de forma a proteger dos radicais livres.

O tratamento com o Ginkgo biloba preveniu o dano oxidativo associado ao envelhecimento especificamente na carga genética mitocondrial (DNA mitocondrial ou, com sua sigla mais conhecida em inglês, mtDNA). Nota-se que a proteção foi maior em mitocôndrias cerebrais do que nas mitocôndrias hepáticas, o que demonstra a proteção adicional ao fígado (ainda que menor).

Adicionalmente, o tratamento proposto pelos cientistas preveniu o aumento indesejável da glutatona oxidada, relacionada à idade. O Ginkgo biloba atuou de forma a

manter a enzima glutationa peroxidase mais ativa e saudável, através das medidas de glutationa oxidada versus seus níveis de glutationa reduzida.

No que concerne à geração de peróxidos pelas mitocôndrias, mais um radical livre que pode ser prejudicial ao funcionamento desta organela e responsável, por consequência, pelo envelhecimento celular e tecidual, o Ginkgo biloba também atuou de forma preventiva na redução dos níveis de peróxidos.

O potencial de membrana da mitocôndria (potencial eletroquímico) é um índice confiável e potencial para mencionar o nível de energia mitocondrial, isto é, o status energético da própria célula. Aqui também o Ginkgo biloba, na forma de seu extrato padronizado, foi efetivo na prevenção da diminuição do status de energia sob estresse, tanto em mitocôndrias cerebrais quanto naquelas hepáticas.

O extrato, no entanto, não foi capaz de modificar as atividades das enzimas citocromo c-oxidase e citocromo c-redutase, presentes na cadeia respiratória mitocondrial (fosforilação oxidativa).

Porém, esse mesmo grupo de cientistas conseguiram demonstrar que o Ginkgo biloba parcialmente preveniu mudanças relacionadas ao envelhecimento no tamanho das mitocôndrias, tanto cerebrais quanto hepáticas. O formato, a anatomia por assim dizer das mitocôndrias tratadas com o extrato padronizado se assemelhavam muito mais àquelas de amostras muito mais jovens, do que o grupo controle, não tratado. Como se não bastasse, outra importante conclusão veio à tona: a complexidade mitocondrial, isto é, o número de cristas e vales, a própria anatomia microscópica da organela energética dos animais (e é importante ressaltar que quanto mais complexidade anatômica teremos maior capacidade de respiração celular, ou seja, maior capacidade de gerar energia para o funcionamento celular), melhorou com o uso de Ginkgo biloba - ao envelhecer, o extrato preveniu a mudança anatômica, mantendo a mesma complexidade das células mais jovens e com menos danos relacionados à idade. O edema mitocondrial, ou inchaço do espaço interno da mitocôndria, causado pelo estresse oxidativo agudo, causa inibição da capacidade respiratória da organela, achados portanto compatíveis com a deterioração crônica observada com o avançar da idade, dito envelhecimento normal, quando na verdade a carga de estresse oxidativo acumulada gradativamente altera a morfologia e prejudica sobejamente a função primordial da

mitocôndria, a produção de energia para o funcionamento celular. Essas etapas cruciais são prevenidas com o uso do Ginkgo biloba.

Há portanto proteção no material genético mitocondrial (DNAmt) dos danos ocasionados pelo estresse oxidativo, prevenção de oxidação indesejável da glutathione e, ademais, redução na produção de peróxidos pela própria mitocôndria. Os pesquisadores ressaltam que os componentes glicosídeos flavonóides são os responsáveis pelos efeitos benéficos na captura dos ânions superóxidos e dos radicais hidroxilas, além do efeito de prevenção da peroxidação lipídica nas membranas. (SASTRE, J. et al., 1998)

Pessoas portadoras de uma condição chamada claudicação intermitente sofrem de dor nos músculos da perna, mormente durante o exercício e é aliviada por um curto período de descanso. O alívio sintomático pode ser alcançado por terapia de exercícios (supervisionados) e tratamentos farmacológicos diversos. Numa revisão da literatura, onde 739 pacientes com claudicação intermitente foram selecionados, o Ginkgo biloba demonstrou efeitos benéficos também nesta condição vascular.

Pacientes com doença arterial periférica padecem de um progressivo endurecimento e estreitamento das artérias em uma ou nas duas pernas - esta condição apresenta como sinônimo a palavra aterosclerose. O sintoma mais comum da doença arterial periférica é a claudicação intermitente, cuja manifestação maior é a dor. Até o momento, preconiza-se o tratamento básico conservador, composto pela modificação dos fatores de risco e exercícios físicos apropriados à condição do indivíduo. O metabolismo da glicose e do colesterol devem ser otimizados, em conjunto com os níveis da pressão arterial sistêmica; o tabagismo impera como o fator modificável mais importante no sucesso terapêutico para a claudicação.

Alguns fármacos disponíveis incluem cilostazol, pentoxifilina, estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina. Todos os fármacos disponíveis apresentam efeitos colaterais dignos de nota. Assim, o papel do Ginkgo biloba nesta condição patológica traz alguma esperança na prevenção e no manejo destes doentes.

As propriedades já mencionadas do Ginkgo de melhora nas condições reológicas do sangue são responsáveis em parte na melhora observada nessa classe de doentes; além disso, os autores chamam atenção para as propriedades antioxidantes e vasoativas do extrato padronizado.

A mensuração fundamental no estudo dos pacientes portadores de claudicação intermitente foi a capacidade de deambulação absoluta relacionada à claudicação intermitente, isto é, se houve aumento na distância ou no tempo de caminhada sem os sintomas relatados de dor. Outros parâmetros avaliados incluíram a distância de claudicação inicial, índice tornozelo-braquial, qualidade de vida e reações adversas.

Desta forma, os pacientes que fizeram uso do extrato padronizado do Ginkgo biloba por um período de 24 semanas (seis meses), apresentaram um aumento generalizado de 4,72 kcal. Isto pode ser também traduzido em distância - cerca de 85,3 metros numa velocidade média de 3,2 km/h a mais do que o grupo controle, que não utilizou o extrato mas fez uso de placebo.

A distância percorrida pelos pacientes em uso de Ginkgo biloba até o aparecimento da dor aumentou para uma média de 33,3 metros. Apenas meio ano de uso, conforme o estudo. Já as medidas do índice tornozelo-braço (tornozelo-braquial) demonstraram uma diminuição da aterosclerose no grupo que utilizou o extrato padronizado de Ginkgo biloba.

No que tange ao aspecto da qualidade de vida, ponto também para o Ginkgo biloba. A avaliação subjetiva mencionada pelos pacientes quanto à dor e quanto à limitação física revelou que aqueles que usaram o extrato padronizado sentiram-se melhor fisicamente.

Os efeitos colaterais mais comuns relatados no grupo de pacientes que fez uso do extrato padronizado de Ginkgo biloba foram desconforto gastrointestinal, cefaléia e reações alérgicas na pele. Entretanto, apenas uma pequena porção dos pacientes relatou estes sintomas desagradáveis, e todos mencionaram que eram de pequena monta. Se compararmos com os efeitos colaterais dos fármacos utilizados de forma padrão pela população que sofre de claudicação intermitente em geral, podemos observar que o Ginkgo biloba além de efetivo é muito mais seguro e confortável, mesmo em uso no longo prazo - fundamental nestes pacientes. A revisão ressalta, todavia, o pequeno número de pacientes avaliados e alguns estudos revisados mostraram resultados conflitantes; porém, diversos outros estudos apontados pelos revisores mostraram efetividade e segurança. (NICOLAI, S. P. et al., 2013)

Explorando uma determinada área da psiquiatria, a de pacientes que fazem uso de medicações antipsicóticas, o Ginkgo biloba também tem algo a contribuir; é a conclusão de uma revisão de 2018.

Desde os anos 1950 os chamados neurolépticos (antipsicóticos) são extensivamente utilizados no tratamento de doenças mentais crônicas, comumente a esquizofrenia e seus variados subtipos. Essas drogas podem efetivamente controlar os sintomas de percepções anormais (alucinações), desordens no raciocínio e pensamento e crenças falsas fixas (as chamadas ilusões). O uso continuado destes fármacos contribui ainda para a redução nas recorrências. Entretanto, os neurolépticos carregam uma lista grande e preocupante de efeitos colaterais adversos, incluindo as desordens nos movimentos. O aparecimento de desordens de movimento (reação extrapiramidal) contribui para a baixa adesão ao tratamento e, portanto, ao retorno dos sintomas da doença.

A discinesia tardia é uma das desordens do movimento e é caracterizada por movimentos anormais, repetitivos e involuntários. Como exemplo, protrusão da língua, movimentos rotatórios laterais da mandíbula, estalos com os lábios, pigarreios e estalidos com a garganta, e aumento na taxa de piscar de olhos. Em alguns pacientes o movimento rápido dos braços, pernas e tronco também são comemorativos. A discinesia tardia é uma condição crônica de início insidioso, com severidade flutuante. Embora a causa mais frequente seja justamente o uso de antipsicóticos, a própria diminuição do fármaco pode precipitar a discinesia. O mecanismo exato, no entanto, ainda está envolto em certa camada de mistério.

O bloqueio crônico exercido pelo medicamento antipsicótico nos receptores dopaminérgicos em células específicas do cérebro (neurônios da via nigroestriatal) pode determinar o aumento destes receptores. O uso crônico dos fármacos neurolépticos também pode precipitar em maior produção e menor varredura dos radicais livres citotóxicos, que podem daí danificar células específicas no cérebro. Fatores de risco para a discinesia tardia incluem a idade e o tempo de uso do antipsicótico. Pode até ocorrer uma redução na prevalência de discinesia tardia através do uso de antipsicóticos atípicos; porém, o uso indiscriminado, crônico, associado à idade e ao envelhecimento do doente mental propiciam ainda o surgimento desta desordem de movimento extrapiramidal.

O extrato de Ginkgo biloba reduz sintomas da discinesia tardia de uma forma clinicamente significativa, comparada com placebo, em pelo menos 157 pacientes examinados. É importante ressaltar ainda que nenhum paciente estudado referiu piora dos sintomas com o uso do Ginkgo biloba. (SOARES-WEISER, K. et al., 2018)

Doença de alta altitude, mal da montanha, doença das alturas e hipobaropatia são termos sinônimos para se definir o mesmo tipo de situação: um grupo de síndromes cerebrais e pulmonares que ocorrem durante incursões a altitudes acima de 2.500 metros. Comumente a doença das alturas é classificada em alta (de 1.500 à 3.500 metros), muito alta (de 3.500 até 5.500 metros) e em extrema (acima de 5.500 metros de altitude). Devido ao elevado número de pessoas que sobem rapidamente entre 2.500 e 3.500 metros de altitude, a doença das alturas é comum devido ao mecanismo da hipóxia. Embora a proporção de oxigênio permaneça inalterada em cerca de 20,93%, o aumento da altitude resulta numa diminuição da pressão parcial de oxigênio no ar inspirado. Esta redução da pressão parcial do gás oxigênio juntamente com o processo de circulação dos pulmões aos tecidos pode comprometer sua distribuição adequada aos tecidos carentes de oxigênio, especialmente nos sistemas cardiovascular e pulmonar.

As respostas fisiológicas à hipóxia e a aclimatização relacionadas ao mal das montanhas incluem basicamente hiperventilação (aumento na profundidade e na taxa de respiração); elevação da pressão arterial sistêmica; e taquicardia (isto é, o incremento na frequência de batimentos cardíacos). Entretanto, em muitos casos, essas respostas fisiológicas que visam a compensar a deficiência do oxigênio podem ser inadequadas, tornando a subida a altitudes mais elevadas um risco maior devido a outras complicações médicas preexistentes ou mesmo relacionadas ao próprio mal da montanha.

Ainda, pode-se dividir a doença de alta altitude em mal agudo e em mal crônico, aqui também conhecido como doença de Monge (numa homenagem ao descobridor e primeiro ser humano a descrever a condição, em 1925, Carlos Monge Medrano, médico peruano especializado em doenças relacionadas à altitude).

A subida para altas altitudes pode englobar os seguintes problemas médicos em potencial: hipóxia aguda, mal-estar agudo das montanhas, edema cerebral relacionado à altitude, edema pulmonar relacionado à altitude, síndromes cerebrovasculares, edema periférico, retinopatia, tromboembolismo, distúrbios do sono, respiração errática, faringite e bronquite relacionadas à alta altitude, exposição ao ultra-violeta, ceratite (também chamada neste contexto de cegueira da neve), além de exacerbação de doenças pre-existentes.

Fatores como a taxa de subida (a velocidade da escalada), a mudança absoluta na altitude, além de particularidades da fisiologia e da bioquímica individuais, são fatores que

interferem e contribuem para o aparecimento destas alterações patofisiológicas. Estima-se que cerca de 84% das pessoas que voam diretamente até 3.860 metros de altitude são afetadas pela hipóxia. Outros fatores de risco incluem história pregressa do mal da montanha, residência permanente abaixo de 900 metros de altitude, obesidade e doença arterial coronariana. Aconselha-se aos portadores de asma que controlem muito bem sua condição ao cogitar subida em altitude.

Algumas atitudes podem contribuir para minimizar o risco de se desenvolver quaisquer das condições citadas anteriormente, ainda que não seja uma garantia absoluta. As intervenções podem ser classificadas em dois grupos: pre-aclimatização e outras medidas baseadas no controle da pressão atmosférica (inclui por exemplo simulação de respiração em ambiente hipobárico, isto é, ambiente de baixa pressão atmosférica, pressão de expiração positiva e isquemia remota pre-condicionada); ou o uso de suplementos, o que inclui até mesmo hormônios como medroxiprogesterona (um hormônio sintético) e eritropoítina, além é claro do elemento ferro.

Em muitos países do mundo, o Ginkgo biloba, em suas variadas formas de apresentação, está disponível como nutriente sem necessidade de receita médica, podendo ser adquirido em lojas, supermercados e farmácias. Conforme já examinado anteriormente, a capacidade documentada do Ginkgo biloba de exercer uma poderosa ação antioxidante, além dos efeitos em vasodilatação arterial induzida, sugerindo uma relação direta com o óxido nítrico (potente vasodilatador) e portanto capacidade de proteção em condições hemodinâmicas adversas frente à exposição a ambientes de hipóxia.

Numa determinada revisão, os pesquisadores anotaram que dosagens variando de 160 mg à 240 mg ao dia de Ginkgo biloba, usada por apenas um dia até cinco dias, demonstrou resultados favoráveis ao fitoterápico. Houve uma imediata redução na doença relacionada à altitude aguda, quando em comparação ao grupo controle, que não fez uso do Ginkgo biloba. O curioso do estudo é o fato de que houve mais efeitos adversos no grupo recebendo placebo do que no grupo que fez uso do Ginkgo biloba. Importante ressaltar que o tempo de uso do Ginkgo biloba foi extremamente curto, pois um dia à cinco dias talvez não tenha sido possível ainda que os compostos bioativos tenham exercido seus efeitos benéficos potenciais de forma adequada e efetiva para os candidatos. (FRANCO, D. M. et al., 2019)

Num estudo conduzido na cidade de Montreal, na província canadense do Quebec, seis extratos de plantas foram utilizadas para retardar o envelhecimento de um determinado tipo de fungo. Assim, foram utilizados *Cimicifuga racemosa*, *Valeriana officinalis*, *Passiflora incarnata L.*, *Apium graveolens L.*, *Salix alba* e o *Ginkgo biloba*.

O envelhecimento cronológico do fungo *Saccharomyces cerevisiae* é útil para o estudo modelo dos genes envolvidos no processo de sinalização e de compostos químicos envolvidos com a diminuição do ritmo do tempo de envelhecimento. O fungo conserva, por assim dizer, mecanismos evolucionários através de todos os eucariontes, tornando-se excelente modelo para testar compostos que retardem o envelhecimento. As seis plantas citadas aumentaram o tempo de vida do fungo numa extensão maior do que qualquer outro composto químico conhecido.

Várias vias de sinalização sensíveis a nutrientes e energia e proteínas quinas convergem em uma rede que define a taxa de envelhecimento cronológico da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Essa rede coordena os processos celulares que definem a longevidade. O extrato da planta *Ginkgo biloba*, por exemplo, inibiu a via de ativação PKA (protein kinase A, em português proteína quinas do tipo A) e a SNF1 (sucrose non-fermenting protein 1, em língua portuguesa significa proteína 1 que não fermenta a sucrose). A PKA é responsável pela ativação da síntese de proteínas no citosol. A SNF1 é responsável pela respiração mitocondrial, gliconeogênese, síntese de glicogênio e biogênese de peroxissomos. Além disso, o SNF1 inibe a degradação de glicogênio, a síntese de ácidos graxos e a síntese de aminoácidos.

O estudo pode concluir que o extrato do *Ginkgo biloba* conseguiu retardar o envelhecimento da levedura por mecanismos independentes de outros compostos, principalmente pelo enfraquecimento do efeito inibitório de PKA no SNF1. O processo de envelhecimento da levedura foi alterado principalmente por ativação ou inibição de fosforilações ou de desfosforilações de determinadas proteínas alvo que residem transitoriamente ou permanentemente em vários locais, incluindo a membrana plasmática, vacúolo, núcleo, mitocôndria ou citosol. Os autores concluem que ao diminuir a progressão do envelhecimento cronológico da levedura através de vários mecanismos de sinalização celular interdependentes, não somente a formação de tumores em seres humanos como também o próprio envelhecimento poderiam ser retardados.

Os autores propõem que estudos em humanos possam determinar quais extratos poderiam atuar de forma benéfica numa miríade de doenças que preocupam por se tornarem crônicos e, portanto, altamente relacionados com o envelhecimento, como artrite, diabetes, doença cardíaca, doença renal, disfunção hepática, sarcopenia, acidente vascular cerebral, doenças neurodegenerativas (como Parkinson, Alzheimer e Huntington), além de muitas formas de câncer.

Como os principais aspectos do envelhecer e das patologias relacionadas ao envelhecimento são conservadas através do filo (organização científica dos seres vivos), é válida a pesquisa realizada com os seis compostos de plantas com capacidades diversas de desacelerar os processos patológicos relacionados ao envelhecer. Os seis compostos estudados, aliás, são capazes de mimetizar a restrição calórica e portanto apresentam interessantes propriedades geroprotetoras. O governo do Canadá classifica estes seis compostos como seguros para consumo humano e recomenda o consumo de cinco delas como suplementos benéficos à saúde com comprovação clínica. (LUTCHMAN, V. et al., 2016)

Pesquisadores da Johns Hopkins Medical Institutions, em Baltimore (Maryland), nos Estados Unidos, trabalhando com ratos geneticamente modificados, demonstraram que doses diárias padronizadas de extrato do Ginkgo biloba pode prevenir ou mesmo reduzir dano cerebral após acidente vascular cerebral induzido. O estudo contém evidência de que o Ginkgo biloba desencadeia uma cascata de eventos que neutralizam radicais livres conhecidos por causarem morte celular.

No estudo, pesquisadores administraram o extrato padronizado de EGb 761 (com qualidade testada em laboratório) a ratos normais e a ratos com alteração geneticamente modificada (ratos com deficiência do gene que produz a enzima hemeoxigenase-1 (HO-1). A HO-1 quebra o heme, uma molécula que contém ferro presente no sangue, em monóxido de carbono, ferro e biliverdina. HO-1 demonstrou agir como antioxidante e pode ter efeito contra a inflamação em modelos animais.

Ao administrarem 100 mg por cada quilograma de peso do EGb 761, de forma oral e uma vez ao dia por uma semana, antes de induzirem um acidente vascular cerebral por bloqueio de uma artéria cerebral, os pesquisadores testaram então os ratos para dano cerebral e suas funções cerebrais. Um dos testes, por exemplo, envolve padrões de corrida, outro mensura a reação frente a um estímulo externo. Testes similares foram aplicados naqueles

ratos que não receberam o extrato que continha o Ginkgo biloba. Função neurológica foi avaliada antes do estudo e após uma, duas e 22 horas após o acidente vascular cerebral induzido utilizando-se uma escala de quatro pontos: sem déficit algum; fraqueza em membro; incapacidade de suportar peso no lado afetado; e sem reposta motora espontânea.

Os resultados foram surpreendentes. Ratos saudáveis que receberam o extrato anteriormente ao bloqueio arterial cerebral tiveram 50,9% menos disfunção neurológica e 48,2% de redução de danos em área cerebral do que os ratos que não receberam o Ginkgo biloba. Esses efeitos positivos não foram constatados naqueles ratos com bloqueio de HO-1.

A conclusão óbvia: algum elemento ou alguns elementos contidos no Ginkgo biloba são capazes de proteger células cerebrais durante um evento adverso de acidente vascular cerebral.

Cerca de 700 mil pessoas sofrem de acidente vascular cerebral por ano, somente nos Estados Unidos. Destes, 87% apresentam a forma isquêmica, causada normalmente por bloqueio arterial no cérebro. Alguns danos são ocasionados apenas por deficiência de sangue para as células cerebrais; todavia, sabe-se que o aumento na geração de radicais livres no local da isquemia (uma vez que o coágulo é removido e o fluxo restabelecido) acabam por produzir o dano cerebral. Radicais livres são moléculas tóxicas de oxigênio que são também produzidas quando células morrem. Como o Ginkgo biloba aumenta os níveis de HO-1, e as propriedades antioxidantes desta enzima elimina os radicais livres das regiões adjacentes à área que sofreu a isquemia, temos aí o motivo pela melhora apresentada em modelos animais. O único tratamento proposto para o acidente vascular cerebral isquêmico é limpar e remover o coágulo formado na artéria com ativador tecidual do plasminogênio (em sua sigla em inglês tPA - tissue plasminogen activator). No entanto, este tratamento não oferece proteção real dos danos celulares que ocorrem quando o fluxo sanguíneo é restabelecido no local afetado.

O Ginkgo biloba tem sido descrito e promovido há muito tempo, pelos efeitos positivos no cérebro, e é prescrito na Europa e na Ásia para a perda de memória (déficit cognitivo). Agora tem-se um entendimento melhor de como o Ginkgo biloba realmente funciona para proteger as células cerebrais de danos. (Disponível em : <<https://medicalxpress.com/news/2008-10-mouse-daily-dose-ginkgo-brain.html>>)

A vimpocetina, um outro nutriente derivado da pervinca, é capaz de incrementar o fluxo de sangue para o cérebro e a produção de adenosina trifosfatada (ATP), por conseguinte

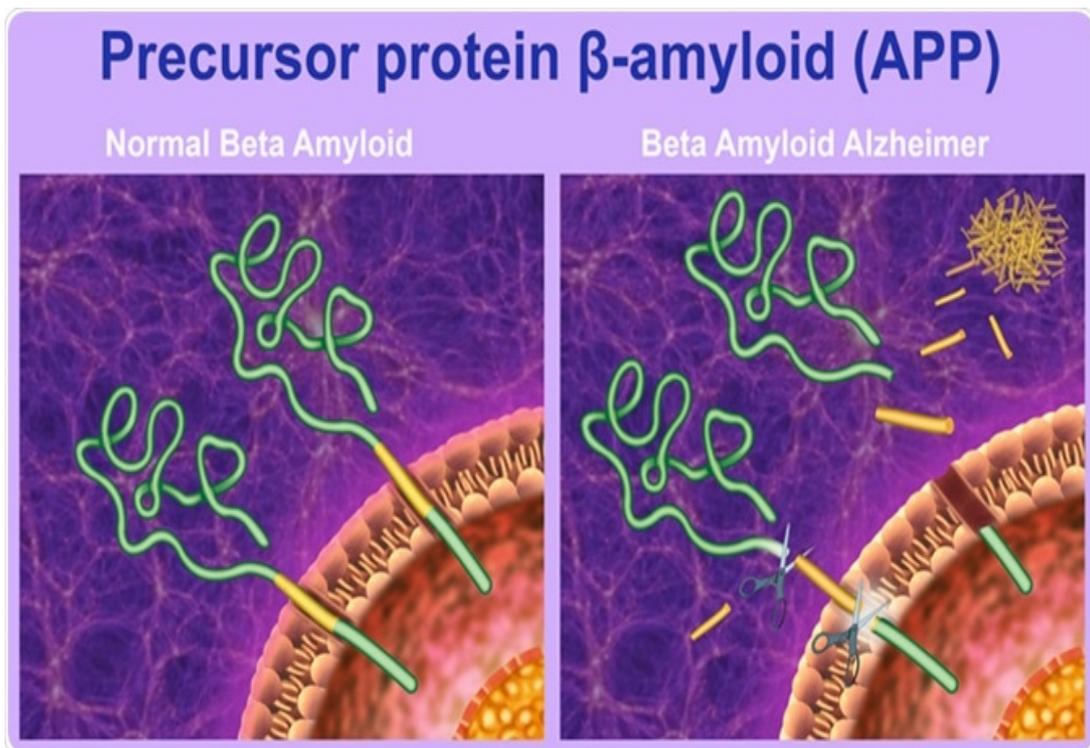
ocorre aumento de energia. A vimpocetina tem efeitos benéficos sobre a memória em indivíduos com memória normal ou debilitada; quando combinada com o Ginkgo biloba, a vimpocetina foi capaz de melhorar a velocidade de armazenamento de memórias de curto prazo no cérebro de pessoas com memória normal. Já em pacientes com debilitação de memória causada pela idade, envelhecimento cognitivo, os efeitos de melhora foram ainda mais significativos. (POLICH, J.; GLORIA, R., 2001)

As vendas de Ginkgo biloba ultrapassam um bilhão de dólares por ano somente nos Estados Unidos da América; já no continente europeu, onde mormente é um fármaco prescrito, o Ginkgo biloba é receitado por médicos mais do que qualquer outro agente farmacêutico para a perda de memória, pois reduz a perda de memória a curto prazo em idosos (por aumentar a circulação cerebral e por melhorar a função cerebral geral). (Kurtzweil, R.; Grossman, T. 2019)

As monoterapias para tratamento do mal de Alzheimer, isto é, o uso de apenas uma droga, um fármaco, no intuito de lidar com uma doença complexa e multifatorial como o Alzheimer, fracassaram repetidamente ao longo da nossa história recente. Mais de quatrocentas vezes. Nem mesmo os relatos de sucesso melhoraram a cognição de forma sustentável ou alteraram o declínio cognitivo, resultado próprio da doença.

A proteína precursora de amilóide (APP) é um interruptor molecular que deve ser clivado (cortado) para daí gerar dois fragmentos (esses pedaços são na verdade peptídeos) mediadores do crescimento e da manutenção das sinapses. Esse processo chama-se sinalização sinaptoblástica. Alternativamente, a clivagem pode produzir quatro fragmentos mediadores da perda sináptica e da retração dos prolongamentos neuronais: é a sinalização sinaptoclástica, diametralmente oposta à primeira.

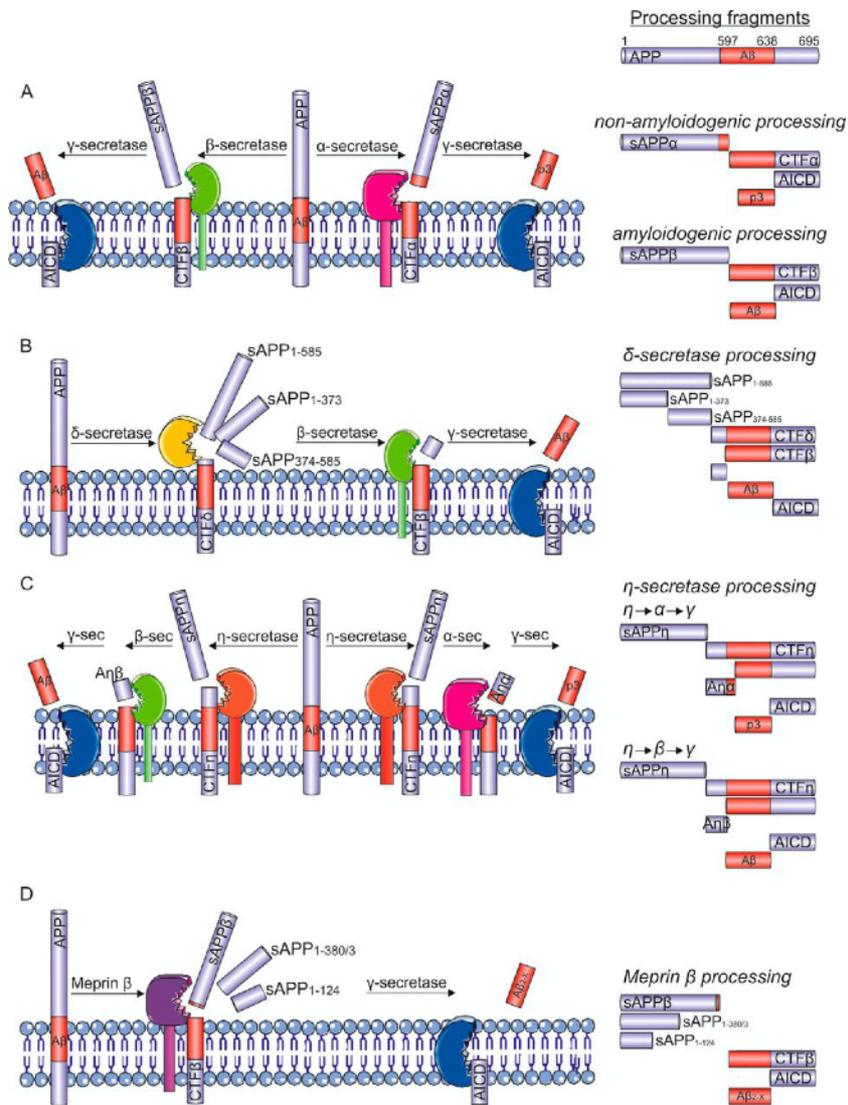
FIGURA 16: esquema simplificado de como se comporta o precursor  $\beta$ -amilóide no Alzheimer.



FONTE: disponível em: <<https://www.news-medical.net/health/Alzheimers-Disease-and-Sleep-Disruption.aspx>>. Acesso em 21 fev 2022.

A sinalização sinaptoblástica é, portanto, um verdadeiro caminho anti-Alzheimer. A proteína precursora amilóide é dividida pelas enzimas blásticas em um fragmento sAAPalfa (fragmento solúvel da proteína precursora amilóide clivado no sítio alfa) e num outro fragmento igualmente benéfico chamado alfaCTF (fragmento carboxi-terminal da proteína precursora amilóide clivada no sítio alfa). Estes dois pedaços são sinalizadores anti-Alzheimer.

FIGURA 17: participação das enzimas blásticas e clásticas no Alzheimer.



FONTE: disponível em: <[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)36004-X/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)36004-X/fulltext)>. Acesso em 21 de fev 2022.

Por outro lado, quando estamos diante de uma situação em que o caminho é pró-Alzheimer, as enzimas clásticas irão clivar a proteína precursora amilóide em um fragmento

sAPPbeta ( proteína precursora de amilóide solúvel clivado no sítio beta); num fragmento A $\beta$  (peptídeo amilóide associado ao mal de Alzheimer); outro pedaço será o Jcasp (fragmento de justamembrana clivado no sítio da caspase, muito próximo à extremidade da proteína precursora amilóide); e, finalmente, as enzimas clásticas cortam a proteína precursora amilóide no fragmento conhecido por C31 (ou seja, os 31 aminoácidos finais da proteína original). Todos os quatro fragmentos da APP citados aqui são sinalizadores pró-Alzheimer.

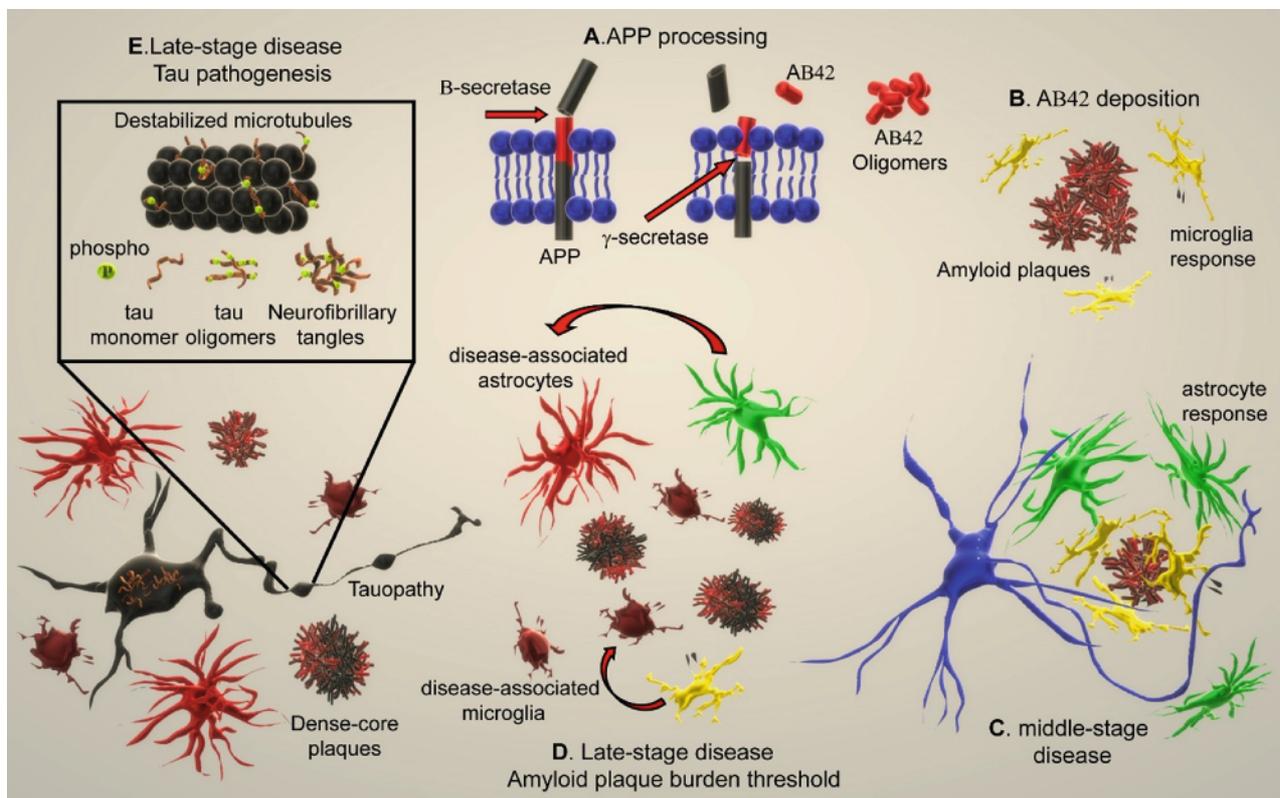
O  $\beta$ -amilóide associado ao Alzheimer é parte da resposta inata do sistema imune humano a numerosos agentes infecciosos e outros tantos processos inflamatórios que rompem nossas barreiras e outras defesas, e daí chegam ao cérebro. A falha desse complexo e intrincado sistema de defesa pode gerar uma retração programada do tecido cerebral, donde observamos perda sináptica, inflamação, ativação da micróglia, astrogliose e a proteína amilóide faz-se presente. Assim, um conjunto de potenciais fatores contribuintes irão participar na patofisiologia do desenvolvimento da demência do tipo Alzheimer.

Os níveis da proteína  $\beta$ -amilóide elevam-se normalmente anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas de declínio cognitivo leve, antes mesmo do aparecimento dos primeiros sintomas do Alzheimer. Com o passar dos anos, e com o contínuo estímulo dos fatores desencadeantes, essas alterações inicialmente bioquímicas, depois histológicas, podem ser examinadas e apreciadas em exames de imagens, normalmente utilizando-se fluordeoxiglicose, pois este análogo da glicose é consumida pelo tecido cerebral como se fosse combustível padrão, sem o discernimento se é ou não uma molécula de glicose. A captação do material pela célula gera imagem fotônica que é daí captada por uma máquina e traduzida pelo computador numa imagem. No caso do acúmulo da proteína  $\beta$ -amilóide, teremos as alterações típicas da doença de Alzheimer, sendo a atrofia cerebral a mais gritante.

Em seu fantástico, necessário e recente livro sobre o fim do Alzheimer, o médico neurologista Dale Bredeisen destaca o uso do Ginkgo biloba na melhora da circulação de sangue no tecido cerebral, como parte importante de seu protocolo de tratamento para prevenção e tratamento (leia-se regressão, possível) nas alterações clásticas ocasionadas pela APP,  $\beta$ -amilóide e tau (proteínas que estabilizam os microtúbulos, são abundantes no sistema nervoso central; a presença da  $\beta$ -amilóide propicia o excesso de fosforilação das proteínas tau, levando à deficiência em sua atuação, ocasionando instabilidade nos microtúbulos neuronais).

Assim, a melhora na circulação no cérebro pode ser muito útil e um dos produtos destacados é o Ginkgo biloba, segundo o autor não em uma, não em duas, mas em três tomadas ao dia, na dosagem que varia de 40 a 120 mg, ou seja, Bredesen preconiza em seu atendimento o valor de 120 mg até 360 mg de Ginkgo biloba ao dia. Desta forma, consegue-se neuroproteção contra maiores danos. (BREDESEN, D. E., 2021)

FIGURA 18: Convergência entre  $\beta$ -amilóide e proteína tau no processo de patofisiologia do mal de Alzheimer.



FONTE: GALLARDO, G.; HOLTZMAN, D.M. **Amyloid- $\beta$  and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease**. Singapura: Advances in Experimental Medicine and Biology (Springer), vol. 1184, p. 187-203, 2020.

## CONCLUSÃO

O Ginkgo biloba, normalmente, é utilizado extraindo-se um extrato de suas folhas, embora encontramos outras maneiras de se obter as propriedades benéficas deste fitoterápico. Na folha são encontrados diferentes princípios ativos, tais como flavonóides, sesquiterpenos, diterpenos e ginkgolídeos, que estão todos relacionados com suas propriedades medicinais.

Entre suas ações farmacológicas comprovadas, destacam-se o aumento de suprimento de sangue no cérebro, a redução da viscosidade do sangue, inibição da agregação plaquetária e a proteção contra danos oxidativos.

Além dessas funções, as substâncias presentes na planta ajudam na redução dos níveis de colesterol, melhora a absorção da glicose, além do efeito neuroprotetor, tão almejado numa sociedade que vê os números de Alzheimer e de outras formas de demência crescer de maneira preocupante, não somente no que concerne aos serviços públicos de saúde, mas sim de maneira a sobrecarregar o sistema de saúde privado, além de ocasionar intenso sofrimento para os familiares e cuidadores destes pacientes que padecem do déficit cognitivo; além, é claro, do padecimento imposto àqueles que sofrem com o próprio transtorno.

Inúmeros estudos foram lidos, analisados, resumidos, sintetizados, compilados e debatidos ao longo da assim chamada nova ciência, a ciência que se iniciou com o advento do método científico e com os descobrimentos importantíssimos para a humanidade, como o microscópio óptico, o microscópio eletrônico, a espectrometria de massa, além de tantas outras medições e maneiras de se extrair e de isolar compostos químicos específicos.

De fóssil vivo originário de uma China ainda enigmática para o Ocidente à planta presente em várias localidades do globo, hoje onipresente; de um fitoterápico utilizado sabiamente por povos antigos como elixir revigorante e até, sob certos aspectos, rejuvenescedor, à uma planta que sobreviveu a uma explosão de bomba atômica: eis o Ginkgo biloba - merece foco e pesquisa.

Assim, de uma planta usada há pelo menos três mil anos até os dias de hoje, com extensas pesquisas clínicas e teóricas, tanto em modelos animais como em seres humanos, além é claro do teste do tempo em campo, isto é, o verdadeiro uso clínico em pacientes que padecem de alguma doença que será beneficiada pelo Ginkgo biloba, lá se vão muitos relatos

de experiências positivas com o uso continuado deste fitoterápico que exhibe vários compostos responsáveis pelos efeitos de melhora da saúde e bem estar.

O trabalho a respeito do Ginkgo biloba foi realizado com muito carinho, amor e esperança que, cada vez mais, essa planta sagrada por suas propriedades de sobrevivência possa estar disponível a um número maior de pessoas dispostas a utilizar a farmácia divina, tão amplamente disponível e com o teste do tempo já concluída; o respeito ao fitoterápico e aos seus benefícios pautaram a decisão da escolha do tema e estiveram sempre presente na mente do autor, que conclui a singela revisão com satisfação - e com mais conhecimentos adquiridos, verdadeira alegria e respeito.

O mesmo respeito e admiração exibidos por Goethe, sólido e respeitado autor que foi escolhido para iniciar, de forma poética e amorosa, o presente trabalho de revisão.

Em suma, devemos ler com atenção o que o poeta Walter Rossi exprimiu tão bem acerca do nosso mais profundo senso de agradecimento ao reino vegetal e de todos os benefícios que podemos colher para a saúde física e mental, dentre estes, destaca-se com muito brilho e glória o Ginkgo biloba:

#### A PRECE DA ÁRVORE

Ser humano  
protege-me!  
Junto ao ar puro,  
da manhã ao crepúsculo,  
eu te ofereço:  
aroma, flores, frutos e sombra  
- se ainda assim não te bastar,  
curvo-me e te dou:  
proteção para teu ouro,  
pinho para tua nota,  
teto para teu abrigo,  
lenha para teu calor,  
mesa para teu pão,  
leito para teu repouso,  
apoio para teus passos,  
bálsamo para tua dor,

altar para tua oração.

Eu te acompanharei até a morte...

Rogo-te: não me maltrates!

(Walter Rossi)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHLEMEYER, B.; KRIEGLSTEIN, J. **Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract**. Berlin: Cellular and Molecular Life Sciences, v. 60, p. 1779-1792, 2003.
- ATTIA, A. et al. **Phase II study of *Ginkgo biloba* in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, quality of life, and mood**. Winston-Salem (EUA): Journal of Neuro-Oncology, v. 2, n. 109, p. 357-363, 2012.
- BASKURT, O. K.; MEISELAN, H. J. **Blood Rheology and Hemodynamics**. Stuttgart: Seminars in Thrombosis and Hemostasis, v. 29, n. 5, p. 435-450, 2003.
- BREDESEN, D. E. **O fim do Alzheimer: Guia Prático (O Passo a Passo para Estimular a Cognição e Reverter seu Declínio)**. 1.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Editora Objetiva (Editora Schwarcz S. A.), 2021.
- CALABRESE, E. J. et al. **Hormesis and *Ginkgo biloba* (GB): Numerous biological effects of GB are mediated via hormesis**. Amherst (Massachusetts, EUA): Ageing Research Reviews, n. 64, p. 1568-1637, 2020.
- CHANDRASEKARAN, K. et al. **Neuroprotective effects of bilobalide, a component of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) in global brain ischemia and in excitotoxicity-induced neuronal death**. Stuttgart: Pharmacopsychiatry, n. 36, p. 89-94.
- CHERTKOW, H. et al. **Diagnosis and treatment of dementia: mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia**. Ottawa: Canadian Medical Association Journal, v. 178, n. 10, p. 1273-85, mai. 2008.
- COSTA, E. de A. **Plantas Mediciniais**. 1.<sup>a</sup> ed. Petrópolis: Editora Vozes, 2020.
- DAMODARAN, S.; PARKIN, K. L. **Química de Alimentos de Fennema**. 5.<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.
- DIAMOND, B. J.; BAILEY, M. R. ***Ginkgo biloba*: indications, mechanisms, and safety**. Amsterdam: Psychiatric Clinics of North America (Elsevier), v. 36, n. 1, p. 73-83, mar. 2013.
- DING, S. et al. **Mass spectrometry analysis of terpene lactones in *Ginkgo biloba***. Hoboken (New Jersey): Rapid Communications in Mass Spectrometry, v. 22, n. 6, p. 766-772, 2008.

- EISVAND, F. et al. **The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review.** Mashhad (Irã): Phytotherapy Research, p. 1-14, 2020.
- FANG, J. et al. **Extraction, structure and bioactivities of the polysaccharides from Ginkgo biloba: A review.** Shaanxi (China): International Journal of Biological Macromolecules, n. 162, p. 1897-1905, 2020.
- FRANCO, D. M. et al. **Interventions for preventing high altitude illness: Part 3. Miscellaneous and non-pharmacological interventions (Review).** Londres: Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019.
- GALLARDO, G.; HOLTZMAN, D.M. **Amyloid- $\beta$  and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease.** Singapura: Advances in Experimental Medicine and Biology (Springer), vol. 1184, p. 187-203, 2020.
- HAWKEY, S. **Plantas Mediciniais.** 1.<sup>a</sup> ed. Lisboa: Estampa, 1998.
- INSTITUTIONS, J. H. M. **Mouse studies suggest daily dose of ginkgo may prevent brain cell damage after a stroke.** Fonte: Johns Hopkins Medical Institutions. Disponível em: <<https://medicalxpress.com/news/2008-10-mouse-daily-dose-ginkgo-brain.html>>. Acesso em 31 jan. 2022.
- JANSSEN, I. M. et al. **Ginkgo biloba in Alzheimer's disease: a systematic review.** Berlin: Wiener Medizinische Wochenschrift, n. 160, v. 21, p. 539-546, dez. 2010.
- KANDEL, E. R. et al. **Princípios de Neurociências.** 5.<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- KURZWEIL, R.; GROSSMAN, T. **A Medicina da Imortalidade.** 3.<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Aleph, 2019.
- KUSMIC, C. et al. **The effect of Ginkgo blob in isolated ischemic/reperfused rat heart: a link between vitamin E preservation and prostaglandin biosynthesis.** Philadelphia: Journal of Cardiovascular Pharmacology, n. 44, p. 356-362.
- LIEBGOTT, T. et al. **Complementary cardio protective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of Ginkgo blob extract (EGb 761) during ischemia and reperfusion.** Berlin: Basic Research in Cardiology, v. 95, p. 368-377.
- LIMA, P. de T. **Medicina Integrativa: a cura pelo equilíbrio.** 1.<sup>a</sup> ed. São Paulo: MG Editores, 2009.
- LINDERKAMP, O. **Blood Rheology in the Newborn Infant.** Amsterdam: Baillière's Clinical Haematology, v. 1, n. 3, p. 801-825, 1987.

- LIU, X. et al. **Human pharmacokinetics of ginkgo terpene lactones and impact of carboxylation in blood on their platelet-activating factor antagonistic activity.** Shanghai (Xangai): Acta Pharmacologica Sinica, n. 39, p. 1935-1946, 2018.
- LORD, R. S.; BRALLEY, A. **Laboratory Evaluations for Integrative and Functional Medicine.** 2.<sup>a</sup> ed. Duluth (Geórgia, EUA): Metametrix Institute, 2008.
- LOURES, C. **A Grande Poesia** - “Ginkgo biloba” - Johann Wolfgang von Goethe. Disponível em:  
<<https://aviagemdosargonautas.net>>  
Acesso em: 10 set. 2021.
- LUTCHMAN, V. et al. **Six plant extracts delay yeast chronological aging through different signaling pathways.** Orchard Park (New York): Oncotarget, v. 7, n. 32, p. 50845-50863, 2016.
- MARCUCCI, M. C.; CAIEIRO, D. M. **Composição Química e Atividade Antioxidante de Formulações Comerciais contendo Ginkgo biloba L.** São Paulo: Programa de Mestrado Profissional em Farmácia, 2013.
- MCGUIRE, T. **Mercury Detoxification: The Natural Way to Remove Mercury from Your Body.** 3.<sup>a</sup> ed. Sebastopol (California): The Dental Wellness Institute, 2007.
- NASH, K. M., SHAH, Z. A. **Current Perspectives on the Beneficial Role of *Ginkgo biloba* in Neurological and Cerebrovascular Disorders.** Thousand Oaks (California): Integrative Medicine Insights, v. 10, p. 1-9, nov. 2015.
- NICOLAI, S. P. et al. **Ginkgo biloba for intermittent claudication (Review).** Londres: Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 6, 2013.
- OLIVEIRA, R. F. de. et al. **Atlas Escolar de Botânica.** 1.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: FAE, 1986.
- OLSZEWER, E. **Tratado de Medicina Ortomolecular e Bioquímica Médica.** 5.<sup>a</sup> ed. São Paulo: Ícone Editora, 2012.
- PELLEGRINO, C. **O Último Trem de Hiroshima.** 1.<sup>a</sup> ed. São Paulo: LeYa, 2010.
- POLICH, J.; GLORIA, R. **Cognitive effects of a ginkgo biloba/vinpocetine compound in normal adults: systematic assessment of perception, attention and memory.** New Jersey: Human Psychopharmacology, n. 16, v. 5, p. 409-416, 2001.
- PÓVOA, H. **O Cérebro Desconhecido.** 1.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Objetiva, 2002.
- PRÍHODA, A. **Plantas y Salud.** 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: Susaeta, 1991.

RIGOTTI, M. **A Cura Pelas Plantas**. 2010. Disponível em pdf em: <http://www.curaplantas.com.br>. Acesso em 1.º dez. 2021.

RITCH, R. **Potential role for Ginkgo biloba extract in the treatment of glaucoma**. Valhalla (Nova York, EUA): Medical Hypotheses, n. 54, p. 221-235, 2000.

SAAVEDRA, M. de C. **D. Quixote I**. 1.ª ed. São Paulo: Editora 34, 2010.

SASTRE, J. et al. **A GINKGO BILOBA EXTRACT (EGb 761) PREVENTS MITOCHONDRIAL AGING BY PROTECTING AGAINST OXIDATIVE STRESS**. Amsterdam: Free Radical Biology & Medicine, n. 2, v. 24, p. 298-304, 1998.

SMALL, E., CATLING, P. M. **BLOSSOMING TREASURES OF BIODIVERSITY 7. Ginkgo biloba - brain food from a living fossil**. Ottawa (Canada): Biodiversity, v. 4, n. 1, p. 29-31, 2003.

SHAH, Z. A. et al. **Ginkgo biloba normalises stress-elevated alterations in brain catecholamines, serotonin and plasma corticosterone levels**. Nova Delhi (India): European Neuropsychopharmacology, n. 13, p. 321-325, 2003.

SOARES-WEISER, K. et al. **Miscellaneous treatments for antipsychotic-induced tardive dyskinesia (Review)**. Londres: Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 3, 2018.

TOMINO, C. et al. **Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: The Role of Ginkgo biloba (EGb 761®)**. Roma: Pharmaceuticals, v. 14, n. 305, 2021.

WALSH, W. J. **O Poder dos Nutrientes: Como a bioquímica natural está substituindo os remédios psiquiátricos no tratamento de distúrbios mentais**. 1.ª ed. Rio de Janeiro: Versal, 2018.