



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
FACULDADE DE VETERINÁRIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM BIOTECNOLOGIA
EM SAÚDE HUMANA E ANIMAL**

MARCUS VINICIUS ROMANO ATHILA

**EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO GINKGO BILOBA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E DISCUSSÃO DE BULA PADRÃO**

FORTALEZA - CEARÁ

2019

MARCUS VINICIUS ROMANO ATHILA

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO GINKGO BILOBA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E DISCUSSÃO DE BULA PADRÃO

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Biotecnologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth Valverde Macedo.

Coorientadora: Prof.^a M.^a Luciene de Oliveira Morais.

FORTALEZA - CEARÁ

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Estadual do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Athila, Marcus Vinicius Romano.

Eficácia terapêutica do medicamento *Ginkgo biloba*: revisão sistemática e discussão de bula padrão [recurso eletrônico] / Marcus Vinicius Romano Athila. - 2019.

1 CD-ROM: il.; 4 ¾ pol.

CD-ROM contendo o arquivo em formato PDF do trabalho acadêmico com 109 folhas, acondicionado em caixa de DVD Slim (19 x 14 cm x 7 mm).

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, estrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal, Fortaleza, 2019.

Área de Concentração: Revisão sistemática.

Orientação: Prof.^a Dr.^a Elizabeth Valverde Macedo.

Coorientação: Prof.^a M.^a Luciene de Oliveira Morais

1. *Ginkgo biloba*. 2. Bula padrão. 3. Revisão sistemática. 4. Estudos Clínicos. I. Título.

MARCUS VINICIUS ROMANO ATHILA

EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO GINKGO BILOBA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E DISCUSSÃO DE BULA PADRÃO

Defesa apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Biotecnologia.

Aprovado em: 30 de maio de 2019.

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Elizabeth Valverde Macedo (Orientadora)



Prof.^a Dr. Carlos Augusto de Freitas Peregrino
Universidade Federal Fluminense – UFF



Prof.^a Dr. Antônio Carlos Carneira Freitas
Centro Federal de Educação Tecnológica
Celso Suckow da Fonseca - CEFET/RJ

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino. Aos meus pais, à minha esposa e aos meus filhos pelo carinho e apoio, sendo fonte de inspiração para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

“Cada um de nós compõe a sua história...
Cada ser em si carrega o dom de ser
capaz...
De ser feliz”.

(Almir Sater)

RESUMO

O uso de produtos naturais, particularmente da flora, aparece desde os primórdios da civilização humana. Durante muito tempo, as plantas medicinais corresponderam a uma das estratégias terapêuticas mais antigas utilizadas pelo homem para o tratamento dos mais diferentes tipos de enfermidades. O uso de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos fazem parte da prática da medicina popular. Uma das espécies vegetais muito utilizadas é a *Ginkgo biloba* (Linné). Tradicionalmente, o extrato de *Ginkgo biloba* (EGb) tem sido usado como fitoterápico para prevenção e tratamento problemas de memória, demência, doença de Alzheimer, arteriosclerose, vertigens e dor de cabeça. A indicação do uso terapêutico do EGb de aumentar a concentração, melhorar a memória e aliviar sintomas de demência está afirmado pelo laboratórios farmacêuticos através da sua bula. No entanto, os benefícios à saúde humana, em particular sobre a memória, não foram totalmente estabelecidos. Neste sentido, diante deste cenário, busca-se evidência científica de alto nível para a tomada de decisões na prática médica e para o estabelecimento de políticas e recomendações na área de Saúde Pública, sendo a “Revisão Sistemática” (RS) uma ferramenta poderosa diante da avaliação crítica das evidências e a aplicação dos resultados obtidos em benefício de toda a sociedade. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia terapêutica do medicamento “*Ginkgo biloba*” para as distúrbios e sintomas decorrentes da deficiência do fluxo sanguíneo cerebral como, problemas de memória e estágios iniciais da doença de Alzheimer. A RS realizada chegou a 15 artigos elegíveis, dos quais 10 focaram seus estudos clínicos na avaliação de demência de qualquer tipo em pacientes da terceira idade (≥ 65 anos) e somente quatro verificaram benefícios pequenos no tratamento com o extrato seco padronizado de *Ginkgo biloba* (EGb 761). A maior parte dos estudos de demência por doença de Alzheimer mostraram que não há efeito benéfico da droga quando comparado ao placebo. Dos 15 artigos primários que fizeram parte desta SR, somente 4 (26,7%) verificaram benefícios muito pequenos no tratamento com EGb761 para demência por Doença de Alzheimer (DAT). Quanto ao uso da G. Biloba para comprometimento cognitivo da memória, dos 15 artigos incluídos nesta RS, somente 1 (6,7%) apresentou resultado satisfatório. No geral, não há evidências promissoras de melhora do quadro de demência de qualquer tipo (leve, moderada a grave) associada a Doença de Alzheimer ou a doença vascular, deficiência da

memória, distúrbios cognitivos para demência por doença de Alzheimer, pelo uso do EGb 761. Considerando a ausência de informações robustas provenientes dos estudos clínicos, caberia à ANVISA adotar o princípio da precaução, solicitando aos detentores de registro que procedessem a modificação da indicação terapêutica nas suas bulas, até que se comprovassem, com os estudos clínicos apropriados, a real indicação farmacológica.

Palavras-chave: *Ginkgo biloba*. Bula padrão. Revisão sistemática. Estudos clínicos.

ABSTRACT

The use of natural products, particularly flora, appears from the earliest days of human civilization. For a long time, medicinal plants corresponded to one of the oldest therapeutic strategies used by man for the treatment of the most different types of diseases. The use of medicinal plants and herbal medicines are part of the practice of folk medicine. One of the widely used plant species is Ginkgo biloba (Linné). Traditionally, Ginkgo biloba extract (EGb) has been used as a herbal remedy for prevention and treatment of memory problems, dementia, Alzheimer's disease, atherosclerosis, vertigo and headache. Indication of the therapeutic use of EGb to increase concentration, improve memory and alleviate symptoms of dementia is stated by the pharmaceutical laboratories through its label. However, the benefits to human health, particularly on memory, have not been fully established. In this sense, in this scenario, high-level scientific evidence is sought for decision-making in medical practice and for the establishment of policies and recommendations in the area of Public Health, and the "Systematic Review" (SR) is a powerful tool the critical evaluation of the evidence and the application of the results obtained for the benefit of the whole society. Thus, the objective of this study was to evaluate the therapeutic efficacy of the drug "Ginkgo biloba" for disorders and symptoms resulting from cerebral blood flow deficiency such as memory problems and early stages of Alzheimer's disease. RS performed on 15 eligible articles, of which 10 focused their clinical studies on the evaluation of dementia of any kind in elderly patients (> 65 years) and only four found small benefits in the treatment with the standardized Ginkgo biloba dry extract (EGb 761). Most studies of dementia from Alzheimer's disease have shown that there is no beneficial effect of the drug when compared to placebo. Of the 15 primary articles that were part of this SR, only 4 (26.7%) found very small benefits in the treatment with EGb761 for dementia due to Alzheimer's Disease (DAT). Regarding the use of G. Biloba for cognitive impairment of memory, only one (6.7%) of the 15 articles included in this RS presented satisfactory results. In general, there is no promising evidence for improvement in dementia of any type (mild to moderate) associated with Alzheimer's disease or vascular disease, memory impairment, cognitive disorders for dementia from Alzheimer's disease, use of EGb 761. In view of the lack of robust information from clinical studies, it would be incumbent upon ANVISA to adopt the precautionary principle, requiring registrants to

change the therapeutic indication in their package inserts until proven, with appropriate clinical studies, to pharmacological indication.

Keywords: "Ginkgo biloba". Standard bull. Systematic review. Clinical studies.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
ADAS non-Cog	A porção não cognitiva do ADAS
ADAS-Cog	Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – subescala cognitiva
ADCS-CGIC	Estudo Cooperativo de Doença de Alzheimer Estudo Impressão Clínica Global de Mudança
ADD	Atividades do dia a dia
AGICR	Avaliação Geriátrica por Instrumento de Classificação Relativa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIREME	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CEME	Central de Medicamentos
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
CIPLAN	Comissão Interministerial de Planejamento
CIS	Comissões Interinstitucionais de Saúde
DA	Doença de Alzheimer
DAT	Demência degenerativa primária da velhice do tipo Alzheimer
DC	Distúrbio Cognitivo
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DV	Demência vascular
EAH	Escalas de avaliação de humor
EAMAC	Avaliação de Memória Aplicada a Cuidador
EGb	Extrato de Ginkgo biloba
EGb 761	Extrato seco padronizado de “Ginkgo biloba”
EWM-R	Escala Wechsler de Memória Revisada
FMP	Flexibilidade mental e planejamento
GB	<i>Ginkgo biloba</i>
Gb	<i>Ginkgo biloba</i>
IAGA	Instrumento de Avaliação Geriátrica por Acompanhantes

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Índice de Concordância
ICG	Impressão Clínica Global
INP	Inventário Neuropsiquiátrico
LTPN	Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais
LOM	Luciene de Oliveira Moraes
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MET	Memória episódica e de trabalho
MF	Medicamentos Fitoterápicos
MS	Ministério da Saúde
MVRA	Marcus Vinícius Romano Áthila
NAI-NAA	Escala de Avaliação Gerontopsicológica de Nuremberg para Atividades da Vida Diária
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAF	Fator ativador de plaquetas
PBE	Prática Baseada em Evidência
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos
PPPM	Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais
PTF	Produtos Tradicionais Fitoterápicos
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RENAFITO	Lista de plantas medicinais e fitoterápicos a serem disponibilizados pelo SUS
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde
RJ	Rio de Janeiro
RS	Revisão Sistemática
SCAD	Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos
SCTIE	Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos
SeCS	Serviços Seriado em Ciências da Saúde

SNFMF	Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SR	<i>Systematic Review</i>
SUDS	Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
TAS	testes de atenção sustentada
TCC	Teste cognitivo curto
TNPA	Testes neuropsicológicos padronizados de aprendizagem
TSK	Teste de Syndrom Kurz
UFF	Universidade Federal Fluminense
Visa	Vigilância Sanitária
WHO	<i>World Health Organisation</i>
a.C.	Antes de Cristo
ADAS non-Cog	A porção não cognitiva do ADAS
ADAS	Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer
ADAS-Cog	Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – subescala cognitiva
ADCS-CGIC	Estudo Cooperativo de Doença de Alzheimer Estudo Impressão Clínica Global de Mudança
ADD	Atividades do dia a dia
AGICR	Avaliação Geriátrica por Instrumento de Classificação Relativa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BIREME	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEME	Central de Medicamentos
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
CIPLAN	Comissão Interministerial de Planejamento
CIS	Comissões Interinstitucionais de Saúde
DA	Doença de Alzheimer
DAT	Demência degenerativa primária da velhice do tipo Alzheimer

DC	Distúrbio Cognitivo
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DV	Demência vascular
EAH	Escalas de avaliação de humor
EAMAC	Avaliação de Memória Aplicada a Cuidador
EGb	Extrato de Ginkgo biloba Extrato seco padronizado de “Ginkgo biloba”
EWM-R	Escala Wechsler de Memória Revisada
FMP	Flexibilidade mental e planejamento
GB	<i>Ginkgo biloba</i>
Gb	<i>Ginkgo biloba</i>
IAGA	Instrumento de Avaliação Geriátrica por Acompanhantes
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Índice de Concordância
ICG	Impressão Clínica Global
INP	Inventário Neuropsiquiátrico
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MET	Memória episódica e de trabalho
MF	Medicamentos Fitoterápicos
MS	Ministério da Saúde
NAI-NAA	Escala de Avaliação Gerontopsicológica de Nuremberg para Atividades da Vida Diária
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAF	Fator ativador de plaquetas
PBE	Prática Baseada em Evidência
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
PNPMF	Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos
PPPM	Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais
PTF	Produtos Tradicionais Fitoterápicos
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RENAFITO	Lista de plantas medicinais e fitoterápicos a serem disponibilizados

pelo SUS

RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde
RJ	Rio de Janeiro
RS	Revisão Sistemática
SCAD	Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos
SCTIE	Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos
SeCS	Serviços Seriado em Ciências da Saúde
SNFMF	Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SR	<i>Systematic Review</i>
SUDS	Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
TAS	Testes de atenção sustentada
TCC	Teste cognitivo curto
TNPA	Testes neuropsicológicos padronizados de aprendizagem
TSK	Teste de Syndrom Kurz
UFF	Universidade Federal Fluminense
Visa	Vigilância Sanitária
WHO	<i>World Health Organisation</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	HISTÓRICO DO USO DE PLANTAS MEDICINAIS	20
2.2	MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS	23
2.2.1	Os medicamentos fitoterápicos no Brasil	25
2.2.2	Legislação de fitoterápicos	30
2.2.3	Legislação de bula	34
2.3	<i>GINKGO BILOBA</i>	35
2.3.1	Marcadores químicos	37
2.3.2	Ações farmacológicas	40
2.4	A IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA	41
2.4.1	Fases metodológicas da revisão sistemática	43
2.4.1.1	Formulação da pergunta.....	43
2.4.1.2	Definição de critérios de inclusão e exclusão	44
2.4.1.3	Busca e seleção dos estudos	44
2.4.1.4	Avaliação da qualidade dos estudos.....	45
2.4.1.5	Coleta dos dados	45
2.4.1.6	Análise dos dados.....	46
2.4.1.7	Interpretação dos resultados.....	46
3	OBJETIVOS	48
3.1	GERAL	48
3.2	ESPECÍFICOS	48
4	METODOLOGIA	49
4.1	ESTRATÉGIAS PARA CONSTRUÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA	49
4.1.1	Desenho do estudo	49
4.1.2	Estratégia de busca e seleção dos estudos	50
4.1.2.1	Crterios para seleção dos estudos relevantes	52
4.1.3	Extração dos dados	53
4.1.4	Análise dos dados	54
4.1.5	Interpretação dos resultados	54
4.1.6	Apresentação dos resultados	54
4.1.7	Considerações éticas	54

5	RESULTADOS	55
5.1	DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	55
5.1.1	Busca e seleção dos estudos	55
5.1.2	Extração dos dados	57
5.1.3	Síntese e descrição dos estudos	62
5.1.3.1	Características dos estudos incluídos.....	62
5.1.4	Interpretação dos estudos	63
5.1.4.1	Efeitos sobre a cognição em voluntários saudáveis	63
5.1.4.2	Estudo avaliando os efeitos do G. biloba para comprometimento cognitivo e da memória	64
5.1.4.3	Estudo avaliando EGb para demência por doença de Alzheimer (DAT)	65
6	DISCUSSÃO	66
6.2	ESTUDO AVALIANDO OS EFEITOS DO G. <i>BILOBA</i> PARA COMPROMETIMENTO COGNITIVO DA MEMÓRIA	67
6.4	CONSIDERAÇÕES GERAIS	70
	REFERÊNCIAS	73
	APÊNDICES	85
	APÊNDICE A - ARTIGOS QUE COMPÕEM A AMOSTRA DA PESQUISA.....	86
	ANEXOS	87
	ANEXOS A – GINKGO BILOBA L. MODELO DE BULA DO PACIENTE DISPONÍVEL NO SÍTIO ELETRÔNICO DA ANVISA	88
	ANEXO B - <i>GINKGO BILOBA</i> L. MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE DISPONÍVEL NO SÍTIO ELETRÔNICO DA ANVISA.....	97
	ANEXO C – CHECK LIST DO PRISMA.....	108

1 INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade da população mundial está relacionado a fatores biológicos, melhorias médico-sanitárias, desenvolvimento socioeconômico, uso de medicamentos seguros e eficazes, entre outros fatores. E no Brasil também se verifica o mesmo aumento (GOTTLIEB *et al.*, 2011). Em 2004, a esperança de vida ao nascer para o brasileiro era de 71,6 anos de vida, passando a 75,1 anos em 2014 (IBGE, 2015).

O uso de medicamentos fitoterápicos é uma modalidade de terapia e seu uso tem sido crescente na população idosa de diversos países (MARLIÈRE *et al.*, 2008). Os distúrbios de memória têm-se tornado patologias cada vez mais frequentes, e o medicamento fitoterápico mais frequentemente utilizado para estes casos é aquele que contém o extrato seco de *Ginkgo biloba* – GB (CARMO FILHO; FAKOURY; FERRY, 2011).

O *Ginkgo biloba* L. é uma planta originária da Ásia, pertence à divisão Gimnospermae e a família Ginkgoaceae, sendo a última representante dessa família (TESKE; MARGALY, 1995). Está relacionada no arsenal terapêutico chinês há aproximadamente 2800 anos antes de Cristo (a.C.) Foi considerada por Charles Darwin como um “fóssil vivo” (FORLENZA, 2003). Preparações medicamentosas derivadas desta estão entre os medicamentos fitoterápicos mais prescritos no mundo.

Segundo Perfeito (2012), no Brasil, em levantamento realizado em 2011, foi evidenciado que haviam 382 medicamentos fitoterápicos registrados junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Das espécies vegetais com maior número de registro sanitário junto à ANVISA o GB é o segundo colocado, com 20 registros. Atualmente, o registro sanitário de medicamento fitoterápico à base de derivado do vegetal em questão segue o rito dos fitoterápicos de registro simplificado (BRASIL, 2014a). O extrato seco de *Ginkgo biloba* (EGb), denominado EGb761, obtido de processo de extração de folhas da planta é padronizado em Ginkgo flavonoides (22% a 27%) expressos em quercetina, kaempferol e isorhamnetina; e terpenolactonas (5% a 7%) expressos em ginkgolídeos A, B, C e bilobalídeo (BRASIL, 2014b).

O extrato de *Ginkgo biloba* é muito utilizado em vários países para pacientes com problemas cognitivos como perda de memória do processo de envelhecimento, devido a resultados positivos de estudos observacionais.

No Brasil, a eficácia terapêutica do medicamento *Ginkgo biloba para Doença de Alzheimer (DA)*, demência, zumbido, doença vascular periférica e comprometimento cognitivo está descrita na bula padrão dirigida ao profissional de saúde e disponibilizada no sítio eletrônico da ANVISA. As evidências de que o GB tem benefício previsível e clinicamente significativo para as patologias descritas na bula do profissional da saúde estão embasados pelos estudos de Blumenthal (2003) e Birks Grimley e Van Dongen (2002).

Na bula dirigida ao profissional de saúde, Birks Grimley e Van Dongen (2002) concluíram com base nos estudos de revisão sistemática e meta-análise realizados em 2002, que existem benefícios associados ao uso de GB em doses inferiores a 200 mg/dia por 12 semanas ($p < 0,0001$) ou em doses superiores a 200 mg/dia por 24 semanas ($p = 0,02$). Neste mesmo estudo também foram avaliados parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor e apontam a superioridade do GB em relação ao placebo nas duas faixas de dosagem (BIRKS; GRIMLEY; VAN DONGEN, 2002).

Contudo, as evidências de que o GB tem benefício previsível e clinicamente significativo para as pessoas com demência ou comprometimento cognitivo é inconsistente e não confiável (BIRKS; GRIMLEY, 2009). Na referida revisão, 36 estudos foram incluídos, sendo a maior parte destes pequenos e com duração menor do que três meses. Nove ensaios clínicos apresentaram seis meses de duração envolvendo 2.016 doentes. Ainda segundo os autores, os ensaios clínicos mais longos foram os estudos mais recentes e no geral eram de tamanhos adequados, e conduzidos em um padrão razoável. Os resultados dos ensaios clínicos mais recentes mostraram resultados inconsistentes em relação à cognição, atividades da vida diária, humor e depressão. Segundo análise de subgrupo, incluindo apenas pacientes diagnosticados com a doença de Alzheimer, correspondente a 925 pacientes de nove ensaios clínicos, também não demonstrou um padrão consistente dos benefícios associado ao GB.

Em oposição à conclusão de Birks e Grimley (2009), Weinmann *et al.* (2010), por meio de revisão sistemática e meta-análise, concluíram que há vantagem estatisticamente significativa do uso do GB em comparação com o

placebo para a melhoria da cognição no grupo de pacientes com a doença de Alzheimer e demência de origem vascular. Com relação às atividades de vida diária, não houve diferença significativa entre os grupos testes e placebo; no entanto, no subgrupo de pacientes com a doença de Alzheimer, houve uma vantagem estatisticamente significativa de GB em comparação com o placebo.

Esses dados contraditórios demonstram que os benefícios à saúde humana, em particular sobre a demência em pacientes com a doença de Alzheimer, não foram totalmente estabelecidos. Dessa forma, fica evidente a importância de se investigar a eficácia deste medicamento e a partir dos resultados encontrados propor a ANVISA à atualização da bula padrão disponibilizada no seu sítio.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DO USO DE PLANTAS MEDICINAIS

O uso de produtos naturais, particularmente da flora, aparece desde os primórdios da civilização humana. Evidências do uso espécies vegetais foram encontradas nas civilizações mais antigas, sendo considerada uma das práticas mais antigas utilizadas pelo homem com a finalidade de prevenção, tratamento e cura de doenças. As plantas sempre tiveram um papel muito importante na história da humanidade chegando a ser elevadas à categoria de divindade, uma vez que seus poderes alucinógenos serviam para fazer crer que no estado de torpor o homem se aproximava de Deus (ANDRADE; CARDOSO; BASTOS, 2007; BRAGA, 2011).

Segundo Alvin *et al.* (2006) o homem primitivo já buscava na natureza as soluções para os diversos males que o assolava, fossem esses de ordem espiritual ou física.

Aos feiticeiros, considerados intermediários entre os homens e os deuses, cabia a tarefa de curar os doentes, unindo-se, desse modo, magia e religião ao saber empírico das práticas de saúde, a exemplo do emprego de plantas medicinais. A era Antiga inaugurou outro enfoque, quando, a partir do pensamento hipocrático, que estabelecia relação entre ambiente e estilo de vida das pessoas, os processos de cura deixaram de ser vistos apenas com enfoque espiritual e místico (ALVIM *et al.*, 2006).

O relato mais antigo de que se tem conhecimento da utilização das plantas pelo homem são restos de pólen de plantas medicinais encontrados num jazigo arqueológico em Shanidar (atual Iraque), com cerca de 60 mil anos, correspondendo à época do *Homem Neandertal* (BONET, 1998).

Quanto as informações sobre as plantas medicinais, as primeiras foram encontradas escritas em tábuas de barros, no tempo babilônico, a mais ou menos 3.000 anos a.C. (CUNHA, 2003).

Outro registro antigo sobre a utilização de plantas está relacionado ao ginseng e datam do período 2.838-2.698 a.C., na China, onde era utilizado pelo Imperador Sheng-Nung. Esse imperador chinês catalogou outras 365 ervas medicinais e venenos que eram usados sob inspiração taoísta de Pan Ki, considerado Deus da criação. Também na China, o Imperador Huang Ti mencionava o uso de 252 plantas em seu “Cânone das Ervas” (2.798 a.C.) (BRAGA, 2011;

SIMÕES; SCHENKEL; SIMON, 2001; VALE, 2002). Há um texto Chinês que relata nomes, doses e indicações de uso de plantas para tratamento de doenças datado de 500 a.C., no texto. Outros registros foram encontrados no Egito, há 1.500 a.C., no manuscrito "*Ebers Papyrus*", que continham informações sobre 811 receitas e 700 plantas medicinais. Destacou-se no Egito o médico Imhotep, que utilizava ervas medicinais em suas curas (BRAGA, 2011; DUARTE, 2006).

Além dos egípcios, informações de 2.300 a.C. indicam que civilizações como os hebreus e assírios, também plantavam essas ervas com propriedades medicinais (MARTINS *et al.*, 2000).

No ano de 400 a.C., Diocles escreveu o primeiro livro sobre plantas medicinais no Ocidente, sistematizando os conhecimentos sobre espécies vegetais adquiridos até aquele momento. Foram os gregos os primeiros a sistematizar os conhecimentos adquiridos até então (BRAGA, 2011).

Outra figura importante para o conhecimento do uso de plantas na terapêutica foi Hipócrates (460 - 361 a.C.), denominado "Pai da Medicina", através de seus estudos, publicou a obra "*Corpus Hipocraticum*" que representava a síntese de informações médicas de seu tempo, indicando para cada doença o remédio vegetal e o tratamento (BRAGA, 2011; MARTINS *et al.*, 2000).

Uma contribuição preciosa também foi deixada por Pelácio, o médico de Nero, já na Era Cristã, em sua obra "História Natural", onde escreveu sobre mais de 500 espécies de plantas medicinais (BRAGA, 2011).

Essa busca das diferentes comunidades, grupos étnicos e civilizações, pelo conhecimento sobre plantas medicinais era motivada, muitas vezes, pelo fato de a planta ser o único recurso terapêutico. E foi esse conhecimento empírico sobre o uso e a eficácia de plantas medicinais de todo mundo, que manteve evidência a prática do consumo de fitoterápicos, tonando válidas as informações terapêuticas que foram sendo acumuladas durante séculos (MACIEL *et al.*, 2002).

Para Araújo *et al.* (2007), o conhecimento sobre as plantas medicinais sempre acompanhou a evolução do homem através dos tempos e os mesmos afirmavam que:

Remotas civilizações primitivas se aperceberam da existência, ao lado das plantas comestíveis, de outras dotadas de maior ou menor toxicidade que, ao serem experimentadas no combate às doenças, revelaram, embora empiricamente, o seu potencial curativo. Toda essa informação foi sendo, de início, transmitida oralmente às gerações posteriores e depois, com o

aparecimento da escrita, passou a ser compilada e guardada como um tesouro precioso (ARAÚJO *et al.*, 2007).

A própria Bíblia também relata, tanto no Antigo como no Novo Testamento, muitas referências a plantas curativas ou os seus derivados, como por exemplo, o aloés, o benjoim e a mirra (SILVA, 2002). Já na Idade Média, surge a Alquimia e os seus praticantes foram considerados os precursores dos atuais fármaco-botânicos, pois na busca do elixir da longa vida, descobriram a ação medicinal de várias plantas (BERG, 1982). Nesse período de destaques das plantas, muitos profissionais médicos se sobressaíram como “Nostradamus, que debelou pragas com suas poções mágicas, e o médico suíço Philippus Paracelsus, que ficou famoso por curar as pessoas a partir de uma visão holística, baseada na filosofia dos alquimistas, e que afirmava existir na natureza uma planta para tratar cada doença” (CODDINGTON, 1978).

No Brasil, a utilização das plantas foi resultante de uma série de influências culturais, como a dos colonizadores europeus, indígenas e africanos. Os escravos trazidos para o Brasil trouxeram consigo, as plantas que usavam em rituais religiosos. Os povos indígenas que habitavam as terras brasileiras utilizam os vegetais nas mais diferentes formas, e o seu uso era passado pelos pajés de suas tribos, que transmitiam tais informações de geração em geração. Já os europeus que vieram ao Brasil obtiveram a prática no uso das espécies vegetais através das próprias necessidades, ou seja, conforme iam ficando doentes, eles mesmos descobriam plantas que os ajudavam e, também, contavam com o auxílio dos indígenas (LORENZI; MATOS, 2000).

Até o século XIX os recursos terapêuticos que existiam eram constituídos exclusivamente por plantas e extratos vegetais, o que pode ser verificado pelas Farmacopeias da época. Desta forma, na Farmacopeia Geral para o Reino e domínios de Portugal (1794), entre os produtos chamados símplices, havia 30 produtos de origem mineral, 11 produtos de origem animal e aproximadamente 400 espécies vegetais. Isto é, as plantas medicinais e seus extrativos constituíam a maioria dos medicamentos, que naquela época pouco se diferenciavam dos remédios utilizados na medicina popular (SCHENKEL; GOSMAN; PETROVICK, 2003).

Durante muito tempo, as plantas medicinais corresponderam a uma das estratégias terapêuticas mais antigas utilizadas pelo homem para o tratamento dos

mais diferentes tipos de enfermidades, entretanto ainda no século XIX, o empirismo relacionado ao uso de plantas aos poucos foi dando lugar a experimentações, assim como novos fármacos foram sendo introduzidos na terapêutica (CUNHA, 2003; MORAES; SANTANA, 2001). Com isso, a utilização das plantas medicinais ganhou um nome ligado ao ramo da ciência denominado de fitoterapia (CARVALHO; CRUZ; WIEST, 2005).

2.2 MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

O termo Fitoterapia em um conceito bastante amplo e constante em legislação. É originado do grego “phyton” e “therapeia”, que significam respectivamente “vegetal” e “tratamento”, portanto consiste no uso interno ou externo de espécies de origem vegetais utilizados com finalidade profilática, curativa ou paliativa. O uso de plantas medicinais para cura e tratamento de doenças pode ser *in natura* ou sob a forma medicamentos (ALVES; SILVA, 2003; BRASIL, 2009a).

O § 1º do artigo 2º da RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014 estabelece que os medicamentos fitoterápicos são aqueles que:

“São obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, não podendo estar incluídas substâncias ativas de outras origens, com a finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnóstico, com benefício para o usuário e que sejam caracterizados pelo conhecimento da sua segurança e eficácia baseadas em evidências clínicas, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua são considerados medicamento fitoterápico aqueles que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais” (BRASIL, 2000; BRASIL, 2014a).

Apesar de serem considerados sinônimos, a definição de medicamento fitoterápico é diferente de fitoterapia, pois os medicamentos fitoterápicos são preparações elaboradas utilizando tecnologias farmacêuticas para a produção de formas farmacêuticas por um processo industrializado. Já a Fitoterapia é uma ciência que engloba, além das preparações fito-farmacológicas e dos medicamentos fitoterápicos, o uso popular das plantas *in natura* (ALVES; SILVA, 2003).

O uso de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos fazem parte da prática da medicina popular, e formam um conjunto de conhecimentos internalizados pelos povos e praticantes desta terapia, sendo utilizada e difundida há muitas gerações sendo que esses recursos terapêuticos eram exclusivamente os disponíveis até o século XIX (BRASIL, 2005; KLEIN *et al.*, 2009).

A partir século XIX com a Revolução Industrial houve a descoberta e isolamento dos princípios ativos dentro de cada planta e que com o desenvolvimento da química orgânica o uso de substâncias sintetizadas quimicamente ganhou preferência nas escolhas terapêuticas. Esta mudança de paradigma ocorreu em função da possibilidade de obtenção de substâncias puras e das modificações químicas aplicadas a essas substâncias que permitiram sintetizar compostos novos mais potentes e seguros (BRASIL, 1999a).

Esse processo de extração de princípios ativos de plantas tem início em 1803, com o isolamento da morfina da *Papaver somniferum*, pelo farmacêutico Friedrich Wilhelm Adam Sertürner. Posteriormente, outras substâncias foram isoladas, como por exemplo, em 1819 a quinina e a quinidina da *Cinchona* spp., e em 1831 a atropina da *Atropa belladonna*, que passaram a ser utilizadas em substituição aos extratos vegetais (SCHULZ; HÄNSEL; TYLER, 2001).

Além da produção de fármacos via síntese orgânica, outros fatores preponderantes impulsionaram os progressos tecnológicos da medicina alopata em substituição dos medicamentos fitoterápicos e das plantas medicinais, sendo eles: a ausência de comprovações científicas de qualidade, eficácia e segurança das substâncias de origem vegetal, às dificuldades de controle físico-químico, farmacológico e toxicológico dos extratos vegetais até então utilizados e por último o crescimento do poder econômico das indústrias farmacêuticas (CALIXTO, 2000; RATES, 2001; TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

Com isso, apesar da grande diversidade presente na flora medicinal, o que ocorreu, a partir das décadas de 1930 a 1940 foi uma diminuição de incentivos e iniciativas para a continuidade do cultivo e a utilização de plantas para tratamento das doenças. Somado a isso, após a década de 1960 houve um desinteresse da indústria farmacêutica e dos institutos de pesquisa pela busca de novas substâncias de origem vegetal (SCHENKEL; GOSMAN; PETROVICK, 2003; TUROLLA; NASCIMENTO, 2006).

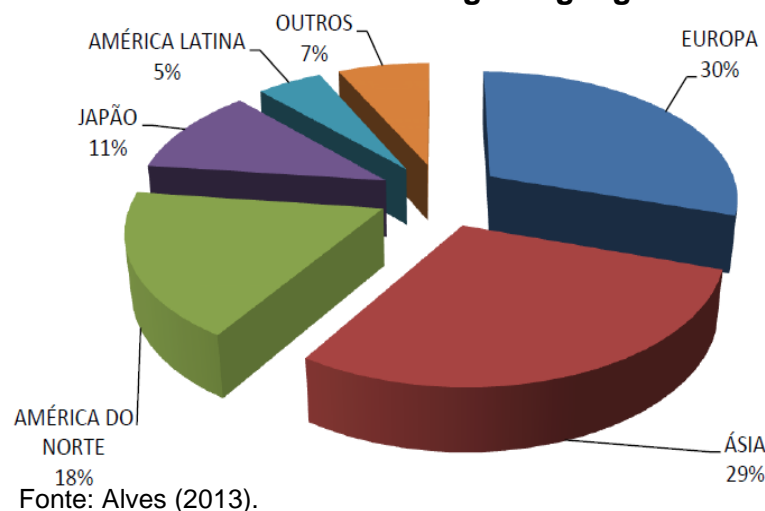
Entretanto, a partir da década de 1980 a Fitoterapia passa novamente a ser colocada em destaque ressurgindo o interesse pela pesquisa destas substâncias como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos (ALVES; SILVA, 2003; LUZ, 1997). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que nesta mesma década o mercado mundial de fitoterápicos e produtos naturais movimentou 500 milhões de dólares (GULLO; PEREIRA, 1998).

Dentre os fatores que contribuíram ativamente para o fortalecimento do uso de produtos fitoterápicos frente aos fármacos sintéticos, tem-se:

“... a expansão da fitoterapia pode ser atribuída a diversos fatores tais como: aos efeitos adversos de fármacos sintéticos, a preferência dos consumidores por tratamentos “naturais”, a validação científica das propriedades farmacológicas de espécies vegetais, o desenvolvimento de novos métodos analíticos colocados à disposição do controle de qualidade, o desenvolvimento de novas formas de preparações e administrações de produtos fitoterápicos, um melhor conhecimento químico, farmacológico e clínico das drogas vegetais e seus derivados, além também do menor custo se comparado com os fármacos sintéticos” (MELO et al., 2007).

Estes fatores contribuíram para o notável crescimento dos fitoterápicos que atualmente são amplamente utilizados em diversos países do mundo representando uma porção significativa do mercado mundial de medicamentos, com crescimento nas vendas de 15% ao ano contra 4% do setor de fármacos sintético (CARVALHO; PERFEITO; SILVA, 2011). Segundo dados publicados por Aschwanden (2001), na década de 2000 o mercado mundial de medicamentos fitoterápicos apresentava um faturamento de US\$ 43 bilhões por ano. Somente nos Estados Unidos, este mercado faturava US\$ 5 bilhões por ano, sendo que o maior mercado para produção de medicamentos fitoterápicos está na Europa e Ásia Europa, conforme mostra o Gráfico 1.

Gráfico 1 - Mercado global de medicamentos em 2011 e sua distribuição de acordo com as diversas regiões geográficas



2.2.1 Os medicamentos fitoterápicos no Brasil

No Brasil, o mercado de fitoterápicos movimentou cerca de R\$ 1,1 bilhão na década de 2010 (ALVES, 2013). As estimativas nacionais apontam que 82% da

população brasileira utiliza produtos à base de plantas medicinais, sendo que o mercado farmacêutico nacional é classificado como um dos mais promissores e atraentes para investimentos. Nos últimos dez anos, o Brasil encontra-se entre os dez maiores mercados farmacêuticos do mundo, ocupando em 2013 a sexta posição (CASTRO; ALBIERO, 2016).

Esta estruturação do mercado de medicamentos fitoterápicos no Brasil tem início primeiramente com os investimentos feitos na infraestrutura científica e tecnológica, nos anos 1950, pelas agências de fomento estatais (VILLAS BÔAS; GADELHA, 2007). Em segundo lugar, em 1981, a Central de Medicamentos (CEME) criou o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais (PPPM), com a finalidade de reverter o desconhecimento científico das plantas medicinais, passou a estudar as propriedades das espécies vegetais selecionadas a partir de conhecimento popular e caso essas propriedades fossem comprovadas, essas espécies seriam incorporadas à lista de medicamentos essenciais do Ministério da Saúde (MS). As espécies selecionadas eram submetidas a uma avaliação sistemática e análise científica com a realização de testes farmacológicos, toxicológicos, pré-clínicos e clínicos para confirmar ou não as propriedades terapêuticas do arsenal fitoterápico brasileiro (VILLAS BÔAS; GADELHA, 2007).

Vale ressaltar que a partir de recursos oriundos do CEME foi criado o Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais (LTPN), da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense, pelo professor Nikolai Sharapin, dedicado aos estudos de plantas medicinais e fitofármacos (UFF, 2019).

A CEME, ao longo de 20 anos, coordenou, em nível nacional, as pesquisas com plantas medicinais e conseguiu, neste período, implementar capacitação científica e montar infraestrutura científica e tecnológica para o desenvolvimento da pesquisa de produtos fitoterápicos, tendo sido extinta em 1997, na mesma data em que se realizava o I Seminário Nordeste de Plantas Medicinais, em Recife.

Ainda década de 1980 o MS, juntamente com outros ministérios, realizou novos esforços com a finalidade de estimular o uso de plantas medicinais, legitimando e institucionalizando abordagens alternativas de atenção à saúde, entre elas a fitoterapia. Como isso o MS aprovou diversas resoluções, portarias e relatórios com ênfase na questão das plantas medicinais, dentre as quais temos a Portaria Nº 212, publicada em 11 de setembro de 1981, que no seu item 2.4.3

definia o estudo de plantas medicinais como uma prioridade da investigação clínica (BRASIL, 1981).

Em 1988, dando continuidade às diretrizes de estruturação do mercado de medicamentos fitoterápicos no Brasil, a Comissão Interministerial de Planejamento (CIPLAN) resolveu implantar a fitoterapia nos serviços de saúde como prática oficial de medicina, em caráter complementar a fim de orientar as Comissões Interinstitucionais de Saúde (CIS) a buscarem a sua inclusão no Sistema Unificado e Descentralizado de Saúde (SUDS). Esta resolução da CIPLAN, condiciona o uso das plantas medicinais a estudos aprofundados numa abordagem fito técnica, taxonômica, antropológica e química, que foi aprovada no Encontro Nacional de Fitoterapia em Serviço Público, em 1989 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006a).

Na década de 1990, importantes ações Conselho Federal de Medicina (CFM), foram fundamentais para o fortalecimento do uso dos medicamentos fitoterápicos no Brasil. A primeira ação do CFM foi a publicação do Parecer Nº 06/1991, que reconheceu que a atividade de fitoterapia era uma prática reconhecida pelo MS e, em 1992, o Parecer Nº 4/92, do CFM reconheceu a fitoterapia como método terapêutico, recomendando, portanto, rigoroso controle pelo Estado por meio da Divisão de Vigilância Sanitária, citando ainda que a formação de recursos humanos necessitasse de regulamentação (VILLAS BÔAS; GADELHA, 2007).

Ainda na década de 1990, um importante marco regulatório dos fitoterápicos brasileiros foi obtido com a publicação da Portaria SVS Nº 6, de 31 de janeiro de 1995, pois foi a primeira norma moderna a regulamentar essa classe de medicamentos. Ao final desta década, no relatório da X Conferência Nacional de Saúde, realizada em 1998, registrou-se o estímulo para que os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) realizassem pesquisas capazes de subsidiar a difusão do uso da fitoterapia, ao lado de outras práticas complementares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006b).

Em 2001 ocorreu a edição da Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos (PNPMF) culminando em 2006 na sua aprovação através do Decreto Nº 5.813, de 22 de junho de 2006, que estabeleceu diretrizes e linhas prioritárias para o desenvolvimento de ações pelos diversos parceiros envolvidos na garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos no país. Essa Política visava a melhoria de atenção à saúde, uso sustentável da biodiversidade, fortalecimento da agricultura familiar,

geração de emprego e renda, desenvolvimento industrial e tecnológico, perspectiva de inclusão social e regional e participação popular, além de contemplar um amplo espectro de princípios desde a diminuição da dependência tecnológica do nosso país até o seu estabelecimento como o destaque no cenário internacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006a).

Em 2006, outra política pública criada pelo MS e aprovada pela Portaria GM Nº 971, com a função de estimular o retorno para o tratamento a partir uso da medicina tradicional foi a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS. Essa política visava apoiar, incorporar e implementar plantas medicinais e fitoterapia entre outras práticas médicas complementares como opções terapêuticas no SUS. Essa política define as suas abordagens no SUS, levando também em consideração a crescente legitimação destas por parte da sociedade como uma demanda efetiva conforme atestam as deliberações da 1ª Conferência Nacional de Vigilância em Saúde, 2001, da 1ª Conferência Nacional de Assistência Farmacêutica, em 2003, que enfatizou a necessidade de acesso aos medicamentos fitoterápicos e homeopáticos; e a 2ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, em 2004 (BRASIL, 2006a; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006a).

A Conferência Nacional de Saúde, instância máxima de deliberação de políticas de saúde, também recomendou a implantação da Fitoterapia e de outras práticas integrativas e complementares no SUS. Esta recomendação está colocada explicitamente nos relatórios da 8ª (1986), 10ª (1996), 11ª (2000) e 12ª (2003) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006b).

Vale ressaltar que a inclusão das plantas medicinais e fitoterapia entre outras práticas médicas complementares foi realizada a partir da preparação de uma lista de oferta dos medicamentos disponibilizados pelo SUS denominada de Relação Nacional de Plantas Medicinais e de Fitoterápicos (RENISUS)¹ conforme mostra a Tabela 1 (MARMITT *et al.*, 2016).

¹ A RENISUS é uma lista de espécies vegetais de interesse do Sistema Único de Saúde. A intenção é promover o desenvolvimento de pesquisas sobre estas espécies, que comprovem a eficácia e segurança de sua utilização, e, também, o desenvolvimento de sua cadeia produtiva. A observação do resultado dessas ações deverá levar à criação da RENAFITO (lista de plantas medicinais e fitoterápicos a serem disponibilizados pelo SUS), seguindo o modelo da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

Tabela 1 - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde - RENISUS

Espécies vegetais	Nome Popular	Espécies vegetais	Nome Popular	Espécies vegetais	Nome Popular
1 <i>Achillea millefolium</i>	Mil-folhas e dipirona	25 <i>Eleutherine plicata</i>	Marupa	49 <i>Petroselinum sativum</i>	Falsa
2 <i>Allium sativum</i>	Alho-comum	26 <i>Equisetum arvense</i>	Cavalinha	50 <i>Phyllanthus spp.*</i>	Erva-pombinha
3 <i>Aloe spp.*</i>	Babosa	27 <i>Erythrina mulungu</i>	Mulungu	51 <i>Plantago major</i>	Tanchagem
4 <i>Alpinia spp.*</i>	Colônia	28 <i>Eucalyptus globulus</i>	Eucalipto	52 <i>Plectranthus barbatus</i>	Boldo
5 <i>Anacardium occidentale</i>	Caju	29 <i>Eugenia uniflora</i>	Pitanga	53 <i>Polygonum spp.*</i>	Erva-de-bicho
6 <i>Ananas comosus</i>	Abacaxi	30 <i>Foeniculum vulgare</i>	Funcho	54 <i>Portulaca pilosa</i>	Amor-crescido
7 <i>Apuleia ferrea *</i>	Jucá	31 <i>Glycine Max</i>	Isoflavona de soja	55 <i>Psidium guajava</i>	Goiaba
8 <i>Arrabidaea chica</i>	Crajirú, carajiru	32 <i>Harpagophytum procumbens</i>	Garra-do-diabo	56 <i>Punica granatum</i>	Romeira
9 <i>Artemisia absinthium</i>	Artemísia	33 <i>Jatropha gossypifolia</i>	Peão-roxo	57 <i>Rhamnus purshiana</i>	Cáscara sagrada
10 <i>Baccharis trimera</i>	Carqueja	34 <i>Justicia pectoralis</i>	Anador	58 <i>Ruta graveolens</i>	Arruda
11 <i>Bauhinia spp.*</i>	Pata de vaca	35 <i>Kalanchoe pinnata</i>	Folha-da-fortuna	59 <i>Salix Alba</i>	Salgueiro branco
12 <i>Bidens pilosa</i>	Picão	36 <i>Lamium album</i>	Urtiga-branca	60 <i>Schinus terebinthifolius</i>	Aroeira
13 <i>Calendula officinalis</i>	Calêndula	37 <i>Lippia sidoides</i>	Alecrim	61 <i>Solanum paniculatum</i>	Jurubeba
14 <i>Carapa guianensis</i>	Andiroba	38 <i>Malva sylvestris</i>	Malva	62 <i>Solidago microglossa</i>	Arnica
15 <i>Casearia sylvestris</i>	Guaçatonga	39 <i>Maytenus spp.*</i>	Espinheira-santa	63 <i>Stryphnodendron adstringens</i>	Barbatimão
16 <i>Chamomilla recutita</i>	Camomila	40 <i>Mentha pulegium</i>	Poejo	64 <i>Syzygium spp.*</i>	Jambolão
17 <i>Chenopodium ambrosioides</i>	Mastruz	41 <i>Mentha spp.*</i>	Hortelã	65 <i>Tabebuia avellanedeae</i>	Ipê-roxo
18 <i>Copaifera spp.*</i>	Copaíba	42 <i>Mikania spp.*</i>	Guaco	66 <i>Tagetes minuta</i>	Cravo-de-defunto
19 <i>Cordia spp.*</i>	Erva baleeira	43 <i>Momordica charantia</i>	Melão de São Caetano	67 <i>Trifolium pratense</i>	Trevo vermelho
20 <i>Costus spp.*</i>	Cana-do-brejo	44 <i>Morus sp.*</i>	Amora	68 <i>Uncaria tomentosa</i>	Unha-de-gato
21 <i>Croton spp.</i>	Alcanforeira	45 <i>Ocimum gratissimum</i>	Alfavacão	69 <i>Vernonia condensata</i>	Boldo da Bahia
22 <i>Curcuma longa</i>	Açafrão	46 <i>Orbignya speciosa</i>	Babaçu	70 <i>Vernonia spp.*</i>	Assa-peixe
23 <i>Cynara scolymus</i>	Alcachofra	47 <i>Passiflora spp.*</i>	Maracujá	71 <i>Zingiber officinale</i>	Gengibre
24 <i>Dalbergia subcymosa</i>	Verônica	48 <i>Persea spp.*</i>	Abacate		

Fonte: Elaborado pelo autor com base nos dados da ANVISA.

Ainda em 2006 foi criado Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, com a função de propor ações que promovessem à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e de fitoterápicos no Brasil, assim como, propor estratégias para o desenvolvimento de tecnologias e inovações, fortalecimento das cadeias produtivas e dos arranjos produtivos relacionados, além do uso sustentável da biodiversidade brasileira e desenvolvimento do Complexo Produtivo da Saúde. Neste mesmo ano, com a função de monitorar e avaliar este Programa foi criado o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, coordenado pelo MS através da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) e composto por 26 representantes e respectivos e seus suplentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Portanto, no início do século XXI, o Brasil experimentou um momento político e institucional muito positivo para a organização e fortalecimento do mercado de fitoterápicos no país. Entre 2013 e 2015, a busca por tratamentos à base de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos pelo SUS mais que dobrou: o crescimento foi de 161%, segundo dados do Ministério da Saúde (PORTAL BRASIL, 2017).

2.2.2 Legislação de fitoterápicos

No contexto da utilização de fitoterápicos faz-se importante a existência de um arcabouço regulatório a ser cumprido, a fim de garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos, de forma a proporcionar um adequado tratamento das enfermidades, assegurando o cumprimento do direito constitucional do cidadão conforme o Art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil² que estabelece que “A saúde é direito de todos e dever do Estado” (BRASIL, 1988).

Uma das estratégias do Estado para garantir proteção e promoção à saúde de todos os cidadãos, de forma a cumprir o seu dever, é atuar como agente regulador. No âmbito da Vigilância Sanitária (VISA), a regulação é uma função mediadora entre os interesses da saúde e os interesses econômicos; isto é, a VISA constitui uma instância social, atuando como mediadora entre a produção de bens e

² A Constituição elevou a saúde à categoria de direito social, estabelecendo os seus fundamentos e fixando os princípios norteadores da política de saúde brasileira; desenhou o marco institucional encarregado de executar essa política na forma do SUS, incorporando uma definição de saúde abrangente e progressista, em sintonia com o padrão normativo internacional.

serviços e a saúde da população. É de competência da Visa avaliar riscos e executar um conjunto de ações para prevenir, minimizar e eliminar riscos à saúde, bem como estabelecer legislações técnico-sanitários e fazer cumprir estes e as normas jurídicas, que estabelecem as regras para as práticas relacionadas com os objetos sob vigilância sanitária (COSTA, 2009).

A Lei Nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999, estabelece no seu Art. 7º, parágrafo III que compete a ANVISA³, autarquia do Ministério da Saúde, “estabelecer normas, propor, acompanhar e executar as políticas, as diretrizes e as ações de vigilância sanitária”, sendo-lhe atribuída a coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) (BRASIL, 1999b).

As regulamentações relacionadas a fitoterápicos antecederam a criação da ANVISA. O primeiro ato normativo a estabelecer normas para o emprego de preparações fitoterápicas no Brasil, além de conceituar Produto Fitoterápico como “preparação obtida de droga de origem vegetal” tem início na década de 1960 com a publicação da Portaria Nº 22, de 30 de outubro de 1967, publicada pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia (SNFMF) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1967). Essa Portaria apresentava uma boa fundamentação técnica, entretanto, não conseguiu organizar e orientar de forma adequada o segmento da indústria fitoterápica nacional (MARQUES; PETROVICK, 2003).

A norma seguinte somente foi publicada trinta anos depois, com a Portaria Nº 123, de 19 de outubro de 1994, emitida pelo Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), e estabelece as normas para o registro de produtos fitoterápicos e o seu conceito, afirmando que (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1994):

Produto fitoterápico é todo medicamento manufaturado obtido exclusivamente de matérias-primas ativas vegetais, com a finalidade de interagir com meios biológicos, a fim de diagnosticar, suprimir, reduzir ou prevenir estados e manifestações patológicas, com benefício para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade; é o produto final acabado, embalado e rotulado. Substâncias ativas isoladas ou misturas obtidas pela adição de substâncias ativas isoladas não são consideradas produtos fitoterápicos. Produtos que apresentem a adição de substâncias ativas de outras origens não são considerados produtos fitoterápicos. Adjuvantes farmacêuticos podem estar incluídos na preparação.

³ Missão da ANVISA: “Proteger e promover a saúde garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção do seu acesso”.

Nesta regulamentação houve a preocupação com a finalidade e conhecimento da eficácia do produto fitoterápico, além do seu risco e forma de apresentação e de preparo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1994).

Ainda na década de 1990, fortemente influenciado pelas orientações da Organização Mundial de Saúde (OMS), para que os países membros estabelecessem suas regulamentações sobre a fitoterapia, ocorre no Brasil à publicação da Portaria SVS/MS Nº 6, de 31 de janeiro de 1995, da Secretaria de Vigilância Sanitária. Essa Portaria trouxe regulamentação própria para registro de fitoterápicos no Brasil, buscando assegurar medidas que garantissem segurança, eficácia e qualidade para esses produtos, com um rigor próximo ao exigido às demais classes de medicamentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1995).

Um evento relevante para a regulamentação na área de fitoterápicos, ocorreu em 1999, com a criação da ANVISA pela Lei Nº 9.782, como agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde. Como a Portaria SVS Nº 06/1995 não surtiu os efeitos pretendidos, por vários motivos, esta foi revogada e substituída pela RDC Nº 17, de 24 de fevereiro de 2000 (BRASIL, 1995; BRASIL, 2000). Esta resolução dispunha sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e reforçava a preocupação reforçou a preocupação com a eficácia e com os riscos do uso dos fitoterápicos, assim como com a reprodutibilidade e constância de sua qualidade.

A RDC Nº 17/2000 traz a substituição do termo “Produto Fitoterápico” por “Medicamento Fitoterápico” onde conceitua o mesmo como (BRASIL, 2000):

“... medicamento farmacêutico obtido por processos tecnologicamente adequados, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais.”

Esta resolução, além de substituir o termo “Produto Fitoterápico” por “Medicamento Fitoterápico” dividiu este último em três categorias: Medicamento Fitoterápico Novo, para o qual seria necessária a apresentação de ensaios clínicos e pré-clínicos de segurança e eficácia, Medicamento Fitoterápico Tradicional, “elaborado a partir de planta medicinal de uso alicerçado na tradição popular, sem evidências, conhecidas ou informadas, de risco à saúde do usuário, cuja eficácia é validada através de levantamentos etnofarmacológicos e de utilização,

documentações técnico-científicas ou publicações indexadas”; e Medicamento Fitoterápico Similar, sendo “aquele que contém as mesmas matérias-primas vegetais, na mesma concentração de princípio ativo ou marcadores, utilizando a mesma via de administração, forma farmacêutica, posologia e indicação terapêutica de um medicamento fitoterápico considerado como referência”.

Outro grande diferencial da RDC Nº 17/2000 foi estabelecer o conceito do uso tradicional e histórico de uso como fator preponderante no registro. Esse conceito se estabelecia de três formas: (i) a partir das espécies constantes de uma lista positiva de 13 itens; (ii) através de um sistema de pontuação sobre a literatura científica fitoterápica considerada pela ANVISA em três níveis de aceitação (pontuações 3, 2 e 1); (iii) e, por último, através do estabelecimento dos requisitos de tradicionalidade, aplicado aos produtos, indicados pelo documento da OMS de 1991 (tempo de uso documentado, toxicidade aceitável, ausência de classes fitoquímicas de risco, indicações profiláticas ou para patologias leves) (BRASIL, 2000; NETTO *et al.*, 2006).

Essa resolução ficou em vigor por quatro anos, tendo sido substituída pela RDC Nº 48, de 16 de março de 2004 que ampliou ainda mais os requisitos legais para o registro de fitoterápicos e disciplinou melhor os procedimentos para solicitação de registro de um novo produto (BRASIL, 2004a). No ano de 2004, foram aprovadas ainda pela ANVISA três resoluções relacionadas com a Fitoterapia, que ajudaram na sua legitimação, pois, estabeleceram critérios que garantiram a segurança e a eficácia dos medicamentos à base de plantas medicinais e sua adequada fabricação. Foram elas: Resolução-RE Nº 88/2004, que estabeleceu a lista de referências bibliográficas para avaliação de eficácia e segurança de fitoterápicos; a Resolução-RE Nº 89/2004, que estabeleceu a lista de registro simplificado de fitoterápicos, e Resolução-RE Nº 90/2004, que estabeleceu um guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de fitoterápicos, sendo um importante passo para a realização dos demais estudos que atestarão a eficácia e a segurança do fitoterápico (BRASIL, 2004a; 2004b; 2004c; 2004d).

Em 2010, uma nova regulamentação sobre registro de fitoterápicos foi publicada, a RDC Nº 14, de 31 de março de 2010, revogando a RDC Nº 48/2004, trazendo como principais mudanças: a possibilidade de registrar algas e fungos multicelulares; a perspectiva de substituir o controle químico do marcador pelo controle biológico para testes validados *in vivo*, *ex vivo*, ou *in vitro*, para controlar a

atividade; a necessidade de avaliar ausência de aflatoxinas quando citado em monografia específica; demonstração de sistema de farmacovigilância pós-registro; e por último a possibilidade da droga vegetal ser constituinte ativo no fitoterápico, se a sua eficácia clínica for comprovada (BRASIL, 2004a; BRASIL, 2010a).

Outra norma publicada em 2010, foi a RDC N° 10, de 9 de março de 2010, para a Notificação de Drogas Vegetais. Essa resolução trazia uma lista com 66 plantas medicinais que poderiam ser prescritas e dispensadas de registro como um recurso terapêutico prático e barato, já que essas drogas vegetais não necessitavam de registro, embora tivessem que atender certos requisitos mínimos de qualidade (BRASIL, 2010b).

O panorama regulatório para registro de fitoterápicos continuou sua evolução com a revogação da RDC N° 10/2010 e da RDC N° 14/2010, substituídas pela RDC N° 26, de 13 de maio de 2014, que definiu Fitoterápico em duas categorias: Medicamentos Fitoterápicos (MF); e Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF) (BRASIL, 2014c).

A RDC N° 26/2014 define como MF e PTF da seguinte forma:

Medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade e os produtos tradicionais fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização.

2.2.3 Legislação de bula

A bula é um documento técnico – científico, direcionado a profissionais da saúde e pacientes, que acompanha o medicamento para informar sua composição, características e uso. O documento técnico mais atual que estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde foi publicado pela ANVISA em 08 de setembro de 2009 é a RDC nº 47/09 (BRASIL, 2009).

A bula tem representado em nosso país o principal material informativo fornecido aos usuários de medicamentos, e desde 1931 a bula é exigida como documento sanitário no pedido de licença e considerada um item obrigatório na concessão do registro (CALDEIRA; NEVES; PERINI, 2008).

O conteúdo da bula de medicamento, no Brasil, baseia-se nas informações dos registros de aprovação dos medicamentos previamente submetidas à ANVISA, responsável por sua regulação, análise e aprovação. As informações de registro são de natureza técnico-científica, provenientes dos resultados obtidos no desenvolvimento de um medicamento por meio de pesquisas clínicas (BRASIL, 2009).

Segundo a RDC nº 47/2009, “bula para o paciente é a bula destinada ao paciente, aprovada pela Anvisa, com conteúdo sumarizado, em linguagem apropriada e de fácil compreensão” e “bula para o profissional de saúde é a bula destinada ao profissional de saúde, aprovada pela Anvisa, com conteúdo detalhado tecnicamente” (BRASIL, 2009).

No caso dos medicamentos obtidos a partir de espécies vegetais a ANVISA padronizou e disponibilizou em seu sítio eletrônico, conforme preconizado pela RDC nº 47/2009, bulas padrão para os medicamentos fitoterápicos obtidos das seguintes espécies: *Aesculus hippocastanum*, *Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Actearacemosa*, *Cynara scolymus*, *Echinacea purpurea*, *Glycine max*, *Hypericum perforatum*, *Maytenus ilicifolia*, *Passiflora incarnata*, *Paullinia cupana*, *Peumus boldus*, *Piper methysticum*, *Rhamnus purshiana*, *Senna alexandrina*, *Serenoa repens*, *Valeriana officinalis* e por último o *Ginkgo biloba* (BRASIL, 2009)..

Vale ressaltar que as bulas padrão são elaboradas pela Anvisa e segundo a essa Agência, os fabricantes de fitoterápicos simples, obtidos a partir dessas 18 espécies vegetais, devem adotar integralmente os textos bulas ou folheto informativo-padrão, podendo alterar apenas o nome comercial e a posologia do produto (BRASIL, 2009).

2.3 GINKGO BILOBA

O *Ginkgo biloba* (Linné) (Fig. 1) é uma árvore decídua que pode alcançar de 30 metros de altura, com copa cônica ou piramidal nos exemplares jovens que se tornam ovadas ou arredondadas nos de mais idade, com folhas coriáceas, e cor verde-claro, ficando amareladas no outono antes de caírem.

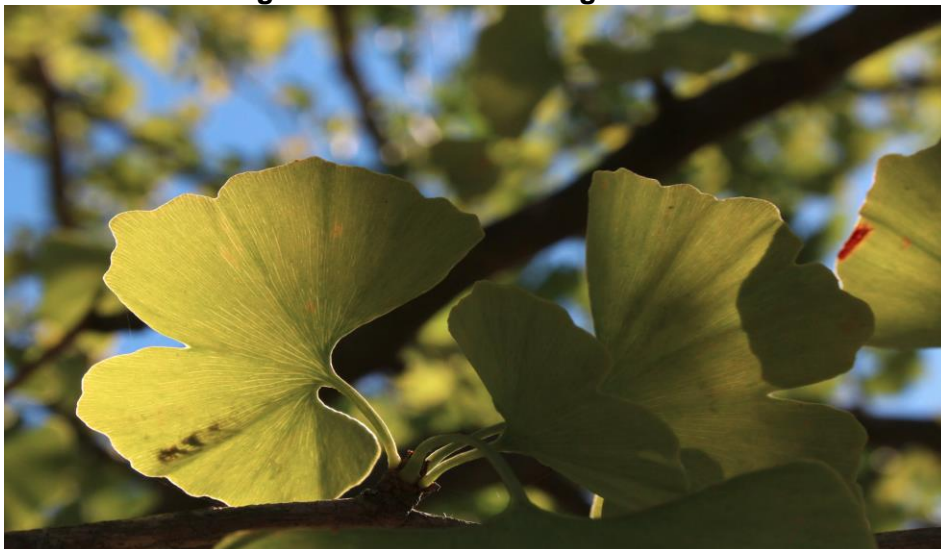
Figura 1 - Árvore de “Ginkgo biloba”



Fonte: Serralves (2017).

As folhas não apresentam nervura mediana, possuem a forma de leque, podendo apresentar-se bilobadas (Fig. 2), sendo que o termo “Ginkgo” deriva-se do chinês “Ginkyo” e significa damasco prateado e do latim “biloba” – por causa de suas folhas em formato de leque dividido ao meio (DIAMOND *et al.*, 2000; JOLY, 1987; LORENZI; MATOS, 2000; LORENZI *et al.*, 2000; STROMGAARD; NAKANISHI, 2004).

Figura 2 - Folha de “Ginkgo biloba”



Fonte: Serralves (2017).

Como no outono sua folhagem se torna amarelada, é cultivada como ornamental em regiões temperadas, valorizando a espécie pra uso em jardinagem. Possui semente com tegumento carnoso de odor bastante forte e desagradável, por

isso se prefere plantar exemplares masculinos em ornamentação (LORENZI; MATOS, 2000; LORENZI *et al.*, 2000).

Esta planta foi descrita pela primeira vez por volta de 1690, por Engelbert Kaelmpter, um médico alemão, mas apenas despertou o interesse de pesquisadores após a Segunda Guerra Mundial, quando perceberam que a planta tinha sobrevivido à radiação em Hiroshima, brotando no solo da cidade devastada (DIAMOND *et al.*, 2000).

O *Ginkgo biloba* foi considerada por Charles Darwin como um “fóssil vivo”, pois, é a única espécie ainda existente da família Ginkgoaceae tendo sido originada há aproximadamente 200 milhões anos na região em que atualmente localiza-se a China, Noroeste da província de Zhejiang, por isso é considerada a espécie de árvore mais antiga e viva na face da Terra e não apresenta espécie de parentesco próximo dentro do Reino Vegetal. É caracterizado pela grande expectativa de vida, resistência a insetos, infecções virais e bacterianas (BLUMENTHAL; BRINCKMANN; WOLLSCHLAEGER, 2003; FORLENZA, 2003; SINGH *et al.*, 2008).

Além do potencial ornamental o *Ginkgo biloba* apresenta grande potencial medicinal, sendo utilizado pelo homem há pelo menos 5.000 anos. Há descrições de sua utilização na medicina popular chinesa em 2800 a.C., confirmado pela primeira prescrição para uso interno no livro de Chen Nong (DIAMOND *et al.*, 2000; SIMÕES *et al.*, 2003). Pela sua propriedade medicinal vem sendo bastante estudada neste campo da ciência. Suas folhas são utilizadas como matéria-prima para a produção de compressas, chás, tinturas, extratos fluidos secos e na obtenção de formas farmacêuticas sólidas (SIMÕES *et al.*, 2003; SINGH *et al.*, 2008).

Atualmente é considerado um dos fitoterápicos mais prescritos e vendidos no mundo (DEFEUDIS, 1991; MAR; BENT, 1999).

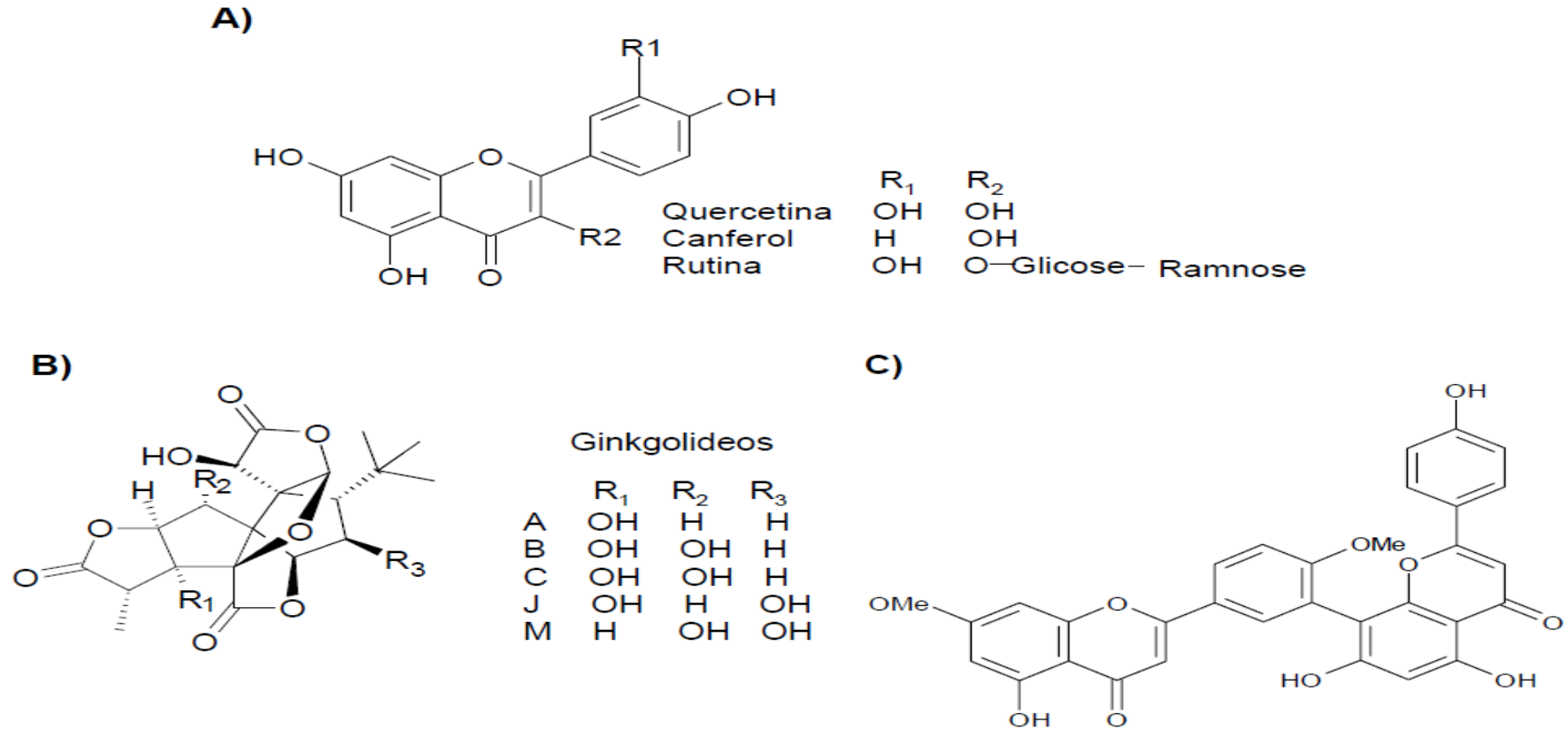
2.3.1 Marcadores químicos

O extrato seco padronizado de *Ginkgo biloba* (patenteado como Egb761)⁴ contém 24% glicosídeos flavonólicos (*flavonas*: quercetina, kaempferol e

⁴ Extrato seco de *Ginkgo biloba* (Egb761) é uma formulação padronizada de Extrato da folha do *Ginkgo*, aprovado como um extrato para uso medicinal na Europa desde a década de 1990. *Ginkgo biloba* Egb 761 é uma das formas mais amplamente estudadas de *Ginkgo*, com os dados publicados de centenas de ensaios clínicos e estudos em animais. Esta formulação patenteada é

isorhamnetina; *biflavonas*: bilobetina, ginkgetina, isoginkgetina e sciadopitysina), 7% de proantocianidinas e 6% de terpenóides trilactonas (*ginkgolídeos*: A, B, C e J; *sesquiterpena lactona*: bilobalídeo), 13% de ácidos carboxílicos e 2% de catequinas (Fig. 3) (MACLENNAN; DARLINGTON; SMITH, 2002; OH; CHUNG, 2004; SMITH; LUO, 2004; VAN BEEK, 2002; WHO, 1999).

Figura 3 - Estruturas químicas dos principais compostos presentes no extrato de "Ginkgo biloba"



Legenda: A = quercetina, canferol e rutina; B = ginkgolídeos (lactonas diterpênicas); C = ginkgetina (biflavona).
 Fonte: Dal'Belo (2008).

2.3.2 Ações farmacológicas

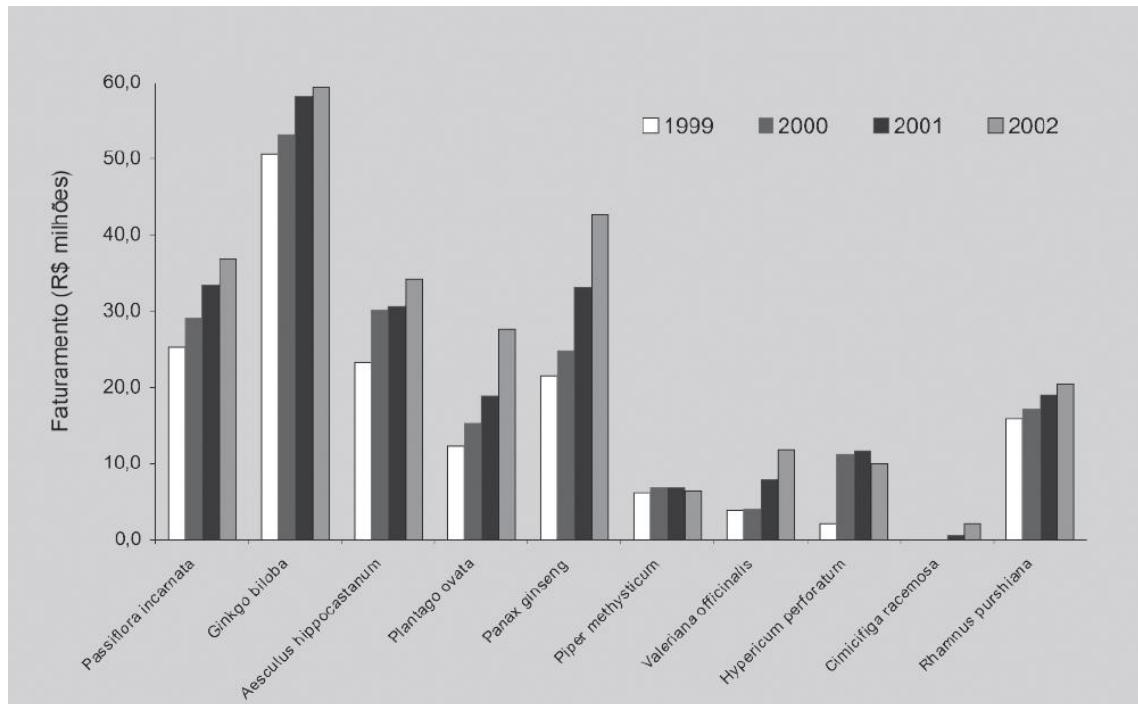
Popularmente, é usada no tratamento de bronquite, rinite crônica, artrite e edema, sendo também utilizada como vermífugo e indutor do parto (WHO, 1999). Devido ao efeito inibidor sobre o fator de ativação de plaquetas, o seu uso concomitante com agentes e ervas de efeito anticoagulante não é indicado, principalmente próximo ao parto, por aumentar o tempo de sangramento. O ginkgolídeo B é antagonista do receptor do fator ativador de plaquetas (PAF), daí suas propriedades de antiagregação plaquetária (DUGOUA *et al.*, 2006; LUO *et al.*, 2002; SIERPINA; WOLLSCHLAEGER; BLUMENTHAL, 2003).

Tradicionalmente o extrato de *Ginkgo biloba* tem sido usado como fitoterápico para prevenção e tratamento problemas de memória, demência, doença de Alzheimer, arteriosclerose, vertigens e dor de cabeça (MAHADY, 2001). Esses efeitos estão relacionados à alta atividade neuroprotetora, anti-inflamatória, antioxidante e estabilizadora de membranas de suas lactonas diterpênicas (ginkgolídeos e de seus flavonoides) (MAR; BENT, 1999; SCHOLTYSSSEK *et al.*, 1997).

A indicação do uso tradicional terapêutico do extrato de *Ginkgo biloba* de aumentar a concentração, melhorar a memória e aliviar sintomas de demência é afirmado pelos laboratórios farmacêuticos do mundo inteiro. No entanto, os benefícios à saúde humana, em particular sobre a cognição, não foram totalmente estabelecidos. Vários estudos clínicos têm sido realizados para estabelecer as reais propriedades do *Ginkgo biloba*, mas ainda continua duvidosa sua real eficácia (DARTIGUES *et al.*, 2007; DEFEUDIS, 1991; FRANK; GUPTA, 2005; KURZ; VAN BAELEN, 2004; PAN, 2005).

Mesmo com a carência de evidências científicas, aproximadamente 240 bilhões de dólares em produtos derivados do *Ginkgo biloba* são vendidos nos Estados Unidos da América anualmente (DEFEUDIS, 1991). Segundo dados da *IMS Health*, só no Brasil, entre os anos de 1999 e 2002, houve um faturamento de 50 a 60 milhões de reais com a venda do medicamento *Ginkgo biloba*, conforme mostra o Gráfico 2.

Gráfico 2 - Evolução do faturamento dos medicamentos fitoterápicos à base das dez plantas medicinais selecionadas, Brasil (1999-2002)



Fonte: Turolla e Nascimento (2006).

Esses dados mostram a importância da realização de um estudo mais aprofundado sobre a eficácia terapêutica do medicamento *Ginkgo biloba* a fim de se comprovar a finalidade terapêutica real deste medicamento tão usado pela população, e a revisão sistemática é uma ferramenta valiosa que pode ser utilizada para se obter esta comprovação.

2.4 A IMPORTÂNCIA DOS ESTUDOS DE REVISÃO SISTEMÁTICA

As Revisões Sistemáticas (RS) são reconhecidas como um tipo de literatura que gera evidência científica de alto nível para a tomada de decisões na prática médica e para o estabelecimento de políticas e recomendações na área de Saúde Pública (ARMSTRONG; WATERS, 2007; ARMSTRONG *et al.*, 2008). As RS têm como característica reunir grande quantidade de resultados de pesquisas clínicas, avaliar de forma crítica os mesmos e por fim, sintetizar os resultados das pesquisas originais (estudos primários) focando em uma pergunta específica e assim promover a evidência científica necessária para o processo de tomada de decisão (GREENHALGH, 2008; HEMINGWAY; BRERETON, 2009).

Ao se buscar evidências que demonstrem as causas de determinada questão para uma Prática Baseada em Evidência (PBE), a RS tem sido reconhecida pela sua eficácia (GREENHALGH, 2008; HEMINGWAY; BRERETON, 2009).

O movimento da PBE iniciou-se no Canadá com epidemiologistas da *McMaster University*, e na Inglaterra com o epidemiologista britânico *Archie Cochrane*, onde foi incorporado ao Sistema Nacional de Saúde deste país pelo Programa de Pesquisa e Desenvolvimento do Centro Cochrane, em Oxford (MADIGAN, 1998; MAGAREY, 2001; KRUGMAN, 2003). Nos Estados Unidos, o conceito foi utilizado por meio da *Agency for Health Care Policy and Research* para criar diretrizes e nortear políticas de assistência em diversas áreas, para fornecer direcionamento aos profissionais sobre uma variedade de condições crônicas e agudas prevalentes no país (MADIGAN, 1998).

Segundo Houaiss e Villar (2001), evidência é uma constatação de uma verdade que não suscita qualquer dúvida, portanto, o conceito de evidência tem um papel central na compreensão do conhecimento e da racionalidade. E este conceito vem sendo amplamente utilizado na área da saúde. Para a filosofia da ciência a evidência é aquilo que confirma ou refuta as teorias científicas e constitui, assim, o fundamento para decidir racionalmente. Sendo assim, compreender a evidência seria indispensável para entender o funcionamento adequado do fazer científico (DIFATE, 2015).

Na área da saúde, o termo evidência corresponde a uma compilação de fatos dos quais se creem como verossímeis e provenientes de pesquisas prévias rigorosas, se caracterizando como um processo importante para a tomada de decisões na prática clínica, sendo seu marco estabelecido principalmente com o surgimento do movimento da PBE (MELNYK *et al.*, 2010).

Já a PBE é uma abordagem que envolve a possibilidade de melhoria da qualidade da assistência à saúde, através da definição de um problema, da busca e avaliação crítica das evidências disponíveis, da implementação das evidências na prática e avaliação dos resultados obtidos. Diante de um cenário mutável da literatura científica, a constante atualização se faz necessária, sendo a PBE uma ferramenta ponderosa diante da avaliação crítica das evidências e a aplicação dos resultados obtidos em benefício de toda a sociedade. Isto corresponde à integração da experiência clínica individual com a melhor evidência externa disponível proveniente da RS (MELNYK *et al.*, 2010).

Uma RS requer primeiramente que se verifique a sua necessidade e pertinência. Desta forma as seguintes circunstâncias justificam a realização de uma RS (PETTICREW; ROBERTS, 2006):

- a) quando não se tem certeza sobre a efetividade de um determinado serviço ou política e existem estudos prévios sobre o tema;
- b) em estágios precoces de desenvolvimento de políticas quando é necessário obter evidências dos efeitos prováveis de certa intervenção;
- c) quando existe uma ampla gama de pesquisa sobre um tema, porém questões chave ainda permanecem sem resposta, tais como tratamento, prevenção, diagnóstico ou etiologia ou questões sobre as experiências das pessoas;
- d) quando é necessário ter um panorama geral da evidência sobre um tópico para direcionar futuros esforços de pesquisa;
- e) quando é necessário ter um panorama válido de pesquisas e metodologias anteriores para promover o desenvolvimento de novas metodologias.

Em decorrência disso, perguntas sobre efetividade de um tratamento, diagnóstico de uma doença, fatores preventivos, associação entre intervenções e resultados, prevalência, significados de intervenções sociais, a influência dos eventos na vida das pessoas, como as intervenções são implementadas, questões metodológicas sobre como funciona determinada ferramenta de pesquisa, melhores práticas de métodos de pesquisa, questões econômicas, de custo-efetividade, de custo-benefício, entre outras, poderiam ser respondidas com uma RS (PETTICREW; ROBERTS, 2006).

2.4.1 Fases metodológicas da revisão sistemática

A realização de uma RS envolve as seguintes fases: formulação da pergunta, definição de critérios de inclusão e exclusão, busca e seleção dos estudos, avaliação da qualidade dos estudos, coleta dos dados, análise dos dados e interpretação dos resultados (HIGGINS *et al.*, 2011).

2.4.1.1 Formulação da pergunta

A pergunta da RS deve ser clara e específica de forma a permitir obtenção de uma resposta por meio de estudos individuais que serão analisados em conjunto na revisão. Isso significa que a pergunta terá de trazer implícitos o seu

objetivo e seus limites. A pergunta não pode ser nem muito ampla, nem muito vaga, casos em que uma revisão de literatura seria mais adequada (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

Uma das técnicas que pode ser utilizada para formular a pergunta é utilizar o acrônimo PICO. Esta técnica consiste em descrever claramente os seguintes componentes da pergunta: (P) a população, pessoas ou problema de interesse; (I) a intervenção ou a intenção com respeito à realidade ou problema; (C) a comparação com a intervenção em uso, técnicas similares ou com não intervenção e (O) *out come*, no original em inglês, refere-se ao desfecho ou resultados que se deseja obter ou conhecer (HEALTH-EVIDENCE, 2009; SCHARDT *et al.*, 2007).

2.4.1.2 Definição de critérios de inclusão e exclusão

A definição dos critérios de elegibilidade para inclusão/exclusão dos estudos deve estar fundamentada na pergunta da RS. Por isso, a questão deve ser específica, de relevância científica e formulada de modo sistemático (STONE, 2002).

Uma pergunta de pesquisa que atenda a estes quesitos funciona como um eixo norteador da revisão, na determinação dos critérios de inclusão/exclusão, no método de condução da revisão e na organização do raciocínio lógico (RICHARDSON *et al.*, 1995; STONE, 2002).

2.4.1.3 Busca e seleção dos estudos

A terceira fase da RS envolve a busca das publicações e seleções das bases de dados eletrônicas, considerando a viabilidade do acesso, a implicação dos custos e a habilidade na forma correta de procurar em cada uma delas, bem como a identificação de material não publicado, sendo uma forma de diminuir o viés da RS (HIGGINS *et al.*, 2011).

Com o objetivo de normalizar a terminologia de uma área do conhecimento e facilitar a organização, recuperação e disseminação da informação, são desenvolvidos vocabulários controlados. Nas áreas das Ciências da Saúde, o vocabulário de descritores controlados mais conhecidos estão o *Medical Subject Headings* – MeSH (MEDLINE/PubMed), os Descritores em Ciências da Saúde – DeCS, da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) e o Emtree (EMBASE). Os

descritores controlados são conhecidos como “títulos de assuntos médicos” ou “descritores de assunto” e são utilizados para indexação de artigos nas bases de dados. Os descritores não-controlados são as palavras textuais e seus sinônimos, variações de grafia, siglas e correlatos (SANTOS, 2007).

Como estratégia de busca deve-se utilizar os operadores booleanos (delimitadores), representados pelos termos conectores AND (combinação restritiva), OR (combinação aditiva) e NOT (combinação excludente) são utilizados com os descritores (SANTOS, 2007).

Dentre os critérios de seleção mais utilizados temos: o tema e suas especificidades, a data de publicação, o idioma dos estudos primários, o desenho do estudo, a população estudada, o número de casos incluídos no estudo, entre outros. Esses critérios enunciados serão, por sua vez, fonte de palavras-chave para construir as estratégias de busca da RS (SANTOS, 2007).

Uma forma de assegurar a qualidade da fase de seleção dos estudos é que a mesma seja conduzida pelo menos dois revisores (SANTOS, 2007).

2.4.1.4 Avaliação da qualidade dos estudos

Um processo necessário e fundamental é o de avaliação da qualidade dos estudos que serão incluídos na RS. Nesta etapa ocorre a avaliação dos possíveis vieses dos estudos originais e se julga sua validade, a aplicabilidade dos resultados e demais características que afetam a interpretação dos resultados. Aplicabilidade é entendida como a validade externa ou generalização dos resultados, isto é, se os resultados da revisão se aplicam à população e à estratégia de intervenção especificada na pergunta inicial. É importante ressaltar que a interpretação dos resultados, por sua vez, depende da validade dos estudos incluídos (CHAN; MORTON; SHEKELLE, 2004).

2.4.1.5 Coleta dos dados

Uma RS propriamente dita está baseada nos dados coletados. Esta coleta de dados nos estudos primários deve ser guiada pelos itens fundamentais da hipótese norteadora da revisão. Esta coleta de dados é uma atividade que é exercida pelos revisores. A coleta de dados é feita por meio de formulários

padronizados, sejam eles eletrônicos ou manuais. A principal razão para a sistematização da coleta de dados é para evitar vieses e para conferir reprodutibilidade à revisão (COCHRANE HANDBOOK, 2011).

Os componentes fundamentais a serem coletados são: informações sobre os estudos (referências); informações sobre os revisores (quem está fazendo a coleta de dados) e características do estudo (método, participantes, intervenção, desfechos e resultados).

Cada um desses componentes deve ser coletado de forma padronizada. Antes da coleta dos dados os revisores precisam realizar uma reunião prévia na qual definem as instruções para a coleta de dados e conduzem um teste piloto para determinar a exequibilidade do preenchimento dos formulários propostos (COCHRANE HANDBOOK, 2011).

2.4.1.6 Análise dos dados

Após a coleta dos dados é necessário proceder a sua análise e esta etapa envolve dois processos: a análise da qualidade dos estudos e a análise estatística. Na análise da qualidade dos estudos são avaliados a validade interna e externa e o método estatístico usado em cada estudo e no conjunto. Dessa análise resultam a primeira e a segunda partes dos resultados de uma revisão sistemática (COCHRANE HANDBOOK, 2011).

Na análise estatística podem ser feitas múltiplas meta-análises e análises de sensibilidade. Vale ressaltar que uma RS não envolve obrigatoriamente uma ou mais meta-análises, seu planejamento precisa ser delineado antes do início da revisão sistemática. A realização da meta-análise só pode ser executada se os estudos incluídos forem em semelhantes, ou seja, se a amostra, a intervenção e os desfechos clínicos forem homogêneos (COCHRANE HANDBOOK, 2011).

2.4.1.7 Interpretação dos resultados

Esta etapa é um dos passos mais complexos de uma RS, pois, mesmo a RS apresentando várias regras, é neste estágio que a subjetividade é mais acentuada. É nesta fase também que os envolvidos são postos à prova no que diz respeito a suas capacidades de interpretar os resultados de pesquisas clínicas, de

aplicar o bom senso clínico e de elaborar suas conclusões de forma clara e adequada (COCHRANE HANDBOOK, 2011).

Na interpretação dos resultados deve-se considerar quatro partes dos resultados: descrição dos estudos, qualidade dos estudos, análise estatística (meta-análise) e análise de sensibilidade. De todas as outras parte, a análise estatística é a única que pode não estar presente, pois só será executada se os estudos forem homogêneos (COCHRANE HANDBOOK, 2011).

Finalizando, fica evidente que o método de RS, aliado aos conceitos da PBE, pode ser empregado como ferramenta para avaliação da indicação terapêutica do medicamento *Ginkgo biloba* L. contribuindo para a construção de evidências científicas concretas que irão preencher esta lacuna do conhecimento, e oferecendo subsídios ao processo de tomada de decisão dos entes reguladores. Isto garantirá a certeza de uma terapia medicamentosa eficaz e segura para os usuários e possibilitará a Vigilância Sanitária exercer o seu papel de proteção e promoção a saúde da população (BRASIL, 1990).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Analisar e verificar os dados da eficácia terapêutica do medicamento *Ginkgo biloba* a partir de uma revisão sistemática da literatura confrontando os resultados encontrados com as informações presentes na bula padrão da Anvisa.

3.2 ESPECÍFICOS

- a) Identificar a questão norteadora da revisão sistemática;
- b) Buscar na literatura os estudos sobre a eficácia terapêutica do *Ginkgo biloba*;
- c) Sintetizar os dados dos estudos elegíveis sobre a eficácia terapêutica do *Ginkgo biloba* problemas de memória e estágios iniciais da doença de Alzheimer;
- d) Identificar e avaliar parâmetros, pressupostos e desfechos de cada estudo selecionado verificando a existências de eficácia terapêutica do *Ginkgo biloba* para demência por doença de Alzheimer;
- e) Discutir os resultados encontrados com os apresentados na bula padrão do profissional de saúde da Anvisa.

4 METODOLOGIA

Foi baseada em uma revisão sistemática da literatura nacional e internacional, com a finalidade foi reunir e sintetizar as evidências disponíveis em artigos originais produzidos sobre o tema, orientada pelas recomendações do *Centre for Reviews Dissemination* (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>) (1996) e da (COCHRANE HANDBOOK, 2011) (<http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/hbook.htm>), visto as semelhanças entre eles.

4.1 ESTRATÉGIAS PARA CONSTRUÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

4.1.1 Desenho do estudo

A primeira etapa desta revisão sistemática consistiu na elaboração da hipótese norteadora da pesquisa e, na sequência, da definição das palavras-chave para a estratégia de busca dos estudos.

De acordo com Santos, Pimenta e Nobre (2007), a pergunta deve ser explícita e clara e específica quanto a hipótese de uma pesquisa primária, de forma a para auxiliar na identificação das palavras-chave, na delimitação da busca das informações, como também na escolha dos estudos e das informações a serem extraídas. Nesse sentido, a elaboração da questão que norteará a pesquisa deve estar associada a um raciocínio teórico e deve fundamentar-se em definições que o pesquisador já compreendeu.

Para formulação da hipótese foram utilizados os quatro componentes fundamentais, baseados no acrônimo PICO⁵, em que P = população, I = intervenção, C = comparação/controle e O = desfecho, sendo que no mínimo dois desses componentes – a saber, P e I – são obrigatórios para a sistematização da pergunta

⁵ A PBE propõe que os problemas clínicos que surgem na prática assistencial, de ensino ou pesquisa, sejam decompostos e a seguir organizados utilizando-se a estratégia PICO. Os quatro componentes da estratégia PICO são os elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências. A estratégia PICO pode ser utilizada para construir questões de pesquisa de naturezas diversas, oriundas da clínica, da busca de instrumentos para avaliação de sintomas entre outras. Pergunta de pesquisa bem construída possibilita a definição correta das evidências necessárias para a resolução da questão clínica de pesquisa, além de maximizar a recuperação de evidências nas bases de dados, focando no escopo da pesquisa e evitando a realização de buscas desnecessárias ((SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

de pesquisa (COCHRANE HANDBOOK, 2011; SANTOS, 2007). O uso da estratégia PICO possibilitou a fácil definição dos critérios de elegibilidade das publicações (HIGGINS, GREEN, 2005), a qual possibilitou definir a pergunta e orientar as estratégias de buscas da seguinte maneira:

- a) **População:** adultos com demência de qualquer gravidade ou comprometimento cognitivo, incluindo a Doença de Alzheimer.
- b) **Intervenção:** *Ginkgo biloba* administrado em monoterapia. Todas as doses e esquemas de dosagem foram considerados.
- c) **Comparador(es):** qualquer comparador disponível nas rotinas do sistema de saúde;
- d) **Desfechos:** Melhoria dos sintomas e episódios de esquecimento, melhoria da função cognitiva, regressão da doença;
- e) **Tipo de estudos:** Estudos randomizados, duplo-cegos.

Com base nesta estratégia, a pergunta norteadora deste trabalho foi: **“O medicamento fitoterápico *Ginkgo biloba* apresenta eficácia no tratamento das desordens e sintomas decorrentes da deficiência do fluxo sanguíneo cerebral como problemas de memória e estágios iniciais da doença de Alzheimer conforme descrito na bula padrão disponibilizada no site da ANVISA?”**

4.1.2 Estratégia de busca e seleção dos estudos

A segunda etapa desta revisão sistemática foi a busca da evidência científica. Nesta etapa foi realizada a definição das bases de dados, assim como, das palavras-chave e dos termos utilizados para a busca dos artigos elegíveis (COCHRANE HANDBOOK, 2011).

As bases de dados selecionadas para esta busca foram: Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados, MEDLINE, Portal Capes, e BVS/LILACS.

Para esta busca, foram utilizados termos selecionados mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), da BIREME e da *Medical Subject Headings Terms* (MeSH), do PUBMED e constituíram a base da equação de busca, posteriormente adaptada para as demais bases utilizadas que foram pesquisados em 10 de outubro de 2018.

Desta forma os termos utilizados foram:

- 1) # 1. *Ginkgo biloba*;
- 2) # 2. *G. biloba*;
- 3) # *EGB761*;
- 4) # 3. *Randomized controlled trial*;
- 5) # 4. *Controlled clinical trial*;
- 6) # 5. *Randomized controlled trial*;
- 7) # 6. *Random allocation*;
- 8) # 7. *Clinical trial*;
- 9) # 8. *Alzheimer's disease*;
- 10) # 9. *Alzheimer's*;
- 11) # 10. *Memory disorders*.

A busca nas bases de dados foi conduzida utilizando-se frases construídas a partir da combinação do conjunto de palavras chaves (uni-termos) com operadores booleanos AND, OR e AND NOT, para relacionar, unir ou excluir os termos da pesquisa. Utilizou-se ainda “aspas” para a integração de termos compostos e como frase exata contida no título, resumo ou palavra-chave, (parêntesis) para definir a ordem da pesquisa e separar o conjunto de termos e cifrão\$ (BVS)/asterisco*(PUBMED) para truncar a partir do radical de uma palavra.

Além da busca na base de dados foi realizada a consulta no sítio eletrônico da ANVISA para obtenção da bula padrão do paciente (Anexo A) e do profissional de saúde (Anexo B) do medicamento fitoterápico *Ginkgo biloba* L. (ANVISA, 2018), a fim de apresentar a indicação terapêutica atual do medicamento *Ginkgo biloba*, descrita na bula, de forma a confrontar com os resultados encontrados nesta RS.

A seleção dos estudos foi realizada em dois diferentes momentos: Na primeira fase foi feita uma avaliação dos títulos e resumos e, na segunda fase, foi realizada a leitura de textos completos aceitos no processo de avaliação dos resumos. Os estudos foram selecionados de forma independente por dois revisores (EVM e MVRA) e as discordâncias foram resolvidas por consenso, a fim de chegar à lista final dos estudos incluídos.

4.1.2.1 Critérios para seleção dos estudos relevantes

Os procedimentos de inclusão e exclusão dos artigos foram conduzidos de forma sistemática e transparente, uma vez que a representatividade da amostra é um indicador de qualidade e confiabilidade das conclusões finais da revisão sistemática.

Foram considerados critérios de inclusão estudos com as seguintes características:

- a) artigos publicados no formato de artigo científico;
- b) publicação disponível na íntegra;
- c) Estudos randomizados, duplo-cegos, nos quais extratos de *Ginkgo biloba* em qualquer concentração foram comparados com placebo para seus efeitos em pessoas com comprometimento cognitivo adquirido, incluindo demência, de qualquer grau de severidade;
- d) artigos publicados na língua inglesa, portuguesa ou espanhola;
- e) sem restrição de data.

Já os critérios de exclusão considerados neste estudo foram:

- a) publicações no formato de cartas ao editor, editoriais, artigos de revisão, resumos de conferências, notas prévias, trabalhos apresentados em congresso, livros e teses;
- b) artigos incompletos;
- c) artigos que não tinham como foco principal o uso do medicamento *Ginkgo biloba* L.

A estratégia adotada para a pesquisa nas bases de dados utilizando todas as palavras-chave e recursos de pesquisa estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Descrição das estratégias de busca realizadas nas bases de dados

Base de Dados	Data	Estratégias de busca
PUBMED	10/10/2018	("Ginkgo biloba" OR "G. biloba" OR "EGb 761") AND ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized controlled trial*" OR "random allocation" OR "clinical trial*") AND (Alzheimer's disease" OR 'Alzheimer's" OR "Memory disorders")
COCHRANE	10/10/2018	("Ginkgo biloba" OR "G. biloba" OR "EGb 761")
Portal CAPES	10/10/2018	("Ginkgo biloba" OR "G. biloba" OR "EGb 761") AND ("randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized controlled trial*" OR "random allocation" OR "clinical trial") AND (Alzheimer's disease" OR 'Alzheimer's" OR "Memory disorders")
BVS/Lilacs	10/10/2018	tw:(("Ginkgo biloba" OR "G. biloba" OR "EGb 761") AND ("alzheimer's disease" OR 'alzheimer's" OR "memory disorders"))

Fonte: Elaborada pelo autor.

O acesso às bases de dados foi realizado na Biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense (UFF). Em termos de periódicos, ela está integrada aos Serviços Seriado em Ciências da Saúde (SeCS) e Serviço Cooperativo de Acesso a Documentos (SCAD), ambos da Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme), onde participa como biblioteca base (disponibilizando periódicos).

Após concluída a busca na literatura, os artigos foram enviados para a ferramenta de trabalho *EndNote*⁶⁶, auxiliando para exclusão das réplicas e organização dos resumos para a fase de elegibilidade.

4.1.3 Extração dos dados

Após a obtenção dos artigos, estes foram catalogados por ano de publicação e numerados em ordem crescente e os artigos que compõem a amostra da pesquisa tiveram a sua referência descrita no APÊNDICE A.

Em seguida foi realizada a extração das informações dos estudos selecionados, sendo que as informações extraídas foram: (1) referência bibliográfica (autores), (2) número de participantes do estudo, (3) duração do estudo; (4) diagnóstico; (5) idade dos participantes; (6) intervenção (dose; mg/dia); (7) controle; (8) medição dos desfechos; (9) conclusão dos estudos. Foi elaborada uma tabela

⁶⁶ *EndNote* é um software gerenciador de bibliografias para publicação de artigos científicos. Importa referências bibliográficas da Web, organiza-as em grupos de assuntos e insere as referências no corpo do texto, quando editado por processador *Microsoft Office* ou *OpenOffice* (NUPAD-UFMG, 2019)

sinóptica mostrando os temas discutidos nos artigos que compuseram a amostra e que foram extraídos para a análise deste estudo.

4.1.4 Análise dos dados

Na quarta etapa foi realizada análise crítica e minuciosa a partir de uma leitura exaustiva do conteúdo dos artigos selecionados a partir de seus objetivos, metodologia empregada, características dos achados, delineamento conceitual e tamanho do efeito. A apresentação dos resultados e discussão deste estudo seguiu as diretrizes PRISMA ⁷(MOHER *et al.*, 2009).

4.1.5 Interpretação dos resultados

A quinta etapa foi realizada após a discussão dos principais resultados que emergiram por meio da avaliação crítica, contextualização, comparação dos estudos elegíveis e do conteúdo teórico. A partir desta análise dos estudos incluídos foi possível a identificação de lacunas que permitiram verificar a eficácia do fármaco *Ginkgo biloba*. As evidências disponíveis na literatura foram sintetizadas com a finalidade de se obter o estado atual da arte sobre o tema de estudo deste trabalho.

4.1.6 Apresentação dos resultados

A última etapa consistiu na apresentação dos resultados, que estarão ilustrados em forma de gráficos, tabelas, quadros e ainda de forma narrativa.

4.1.7 Considerações éticas

Não foram realizadas pesquisas em seres humanos, nem utilizados dados confidenciais, institucionais ou pessoais. Toda a pesquisa foi baseada em dados de estudos publicados em bases de dados eletrônicas; portanto, este projeto não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

⁷ A recomendação PRISMA consiste em um *checklist* com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas para um modelo em Word disponível para uso dos pesquisadores. O objetivo do PRISMA é ajudar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e meta-análise (MOHER *et al.*, 2009).

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

5.1.1 Busca e seleção dos estudos

Foram identificadas neste estudo 131 referências, por meio das principais bases de dados eletrônicas, descritas na Metodologia desta pesquisa. Esse processo de seleção foi bastante detalhado, pois foi realizada estratégia de busca ampla, a fim de adquirir um número expressivo de estudos.

As bases de dados consultadas e a quantidade de artigos identificados, está apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados da estratégia de busca nas bases de dados selecionadas e o número de artigos identificados

Base de Dados	Estudos identificados	%
Portal Capes	56	42,8
LILACS /BVS	47	35,8
MEDLINE/ Pubmed	14	10,7
Cochrane	14	10,7
TOTAL	131	100

Fonte: Elaborada pelo autor.

A base de dados que apresentou maior número de estudos nesta busca foi o Portal Capes com 56 (42,8%), seguida pela LILACS/BVS com 47 (35,8%) artigos identificados. Já as bases de dados Cochrane e MEDLINE/ Pubmed apresentaram menor número de estudos, ambas 14 (10,7%), que respondessem à questão norteadora deste trabalho (Tabela 3).

As 131 referências encontradas foram exportadas para o programa *EndNote*[®], dos quais 17 (13,0%) foram excluídos por se tratarem de duplicatas.

Na etapa seguinte, após a remoção das duplicatas, ou seja, o mesmo estudo encontrado em mais de uma base de dados, obtivemos 114 (87,0%) referências, cujos títulos e resumos (*abstracts*) foram adequadamente avaliados pelos dois revisores (LOM e MVRA).

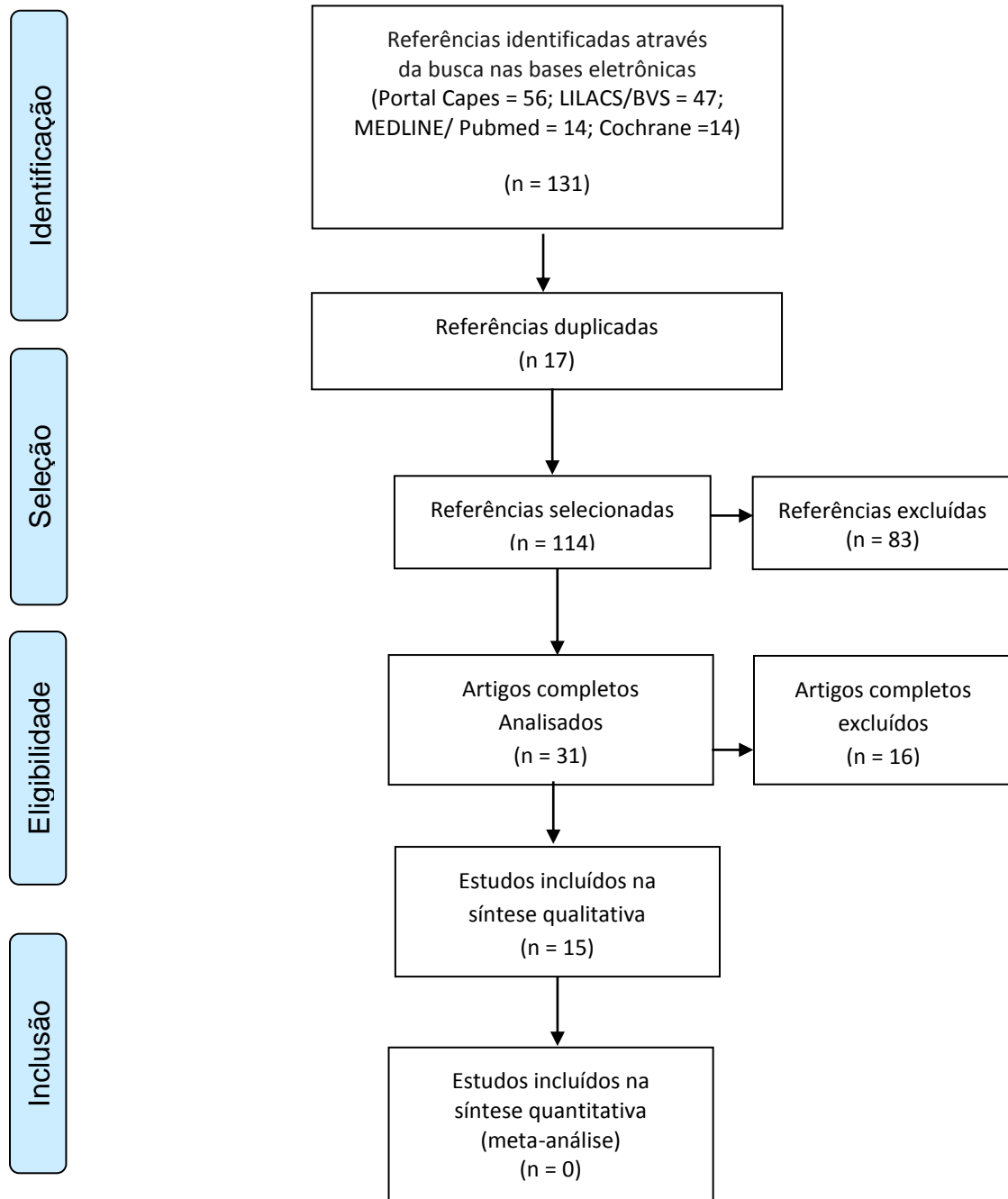
Deste total, 83 (72,8%) artigos foram excluídos da revisão por tratarem de pesquisas em animais, *in vitro*, revisões e relatos de casos. Desta forma, 31 (27,1%) estudos foram selecionados para a leitura na íntegra.

A avaliação do Índice de Concordância Kappa entre os pesquisadores foi de 0,93 (IC 95% = 0,81-1,00; $p < 0,001$), representando nível excelente. Nesta etapa, todos os artigos onde existia discordância foram avaliados de forma conjunta pelos dois pesquisadores (EVM e MVRA) que por consenso optaram para inclusão dos mesmos.

Após a leitura na íntegra dos 31 estudos, 15 (11,4%) foram selecionados para compor a amostra da RS.

Um fluxograma baseado nas diretrizes do PRISMA evidencia os passos para a seleção dos documentos completos analisados nesta revisão, bem como a eliminação de publicação indesejada, conforme mostra a figura 4 (MOHER *et al.*, 2009).

Figura 4 - Fluxograma das etapas de seleção dos estudos adaptado do PRISMA



Fonte: Adaptado de Moher *et al.* (2009).

5.1.2 Extração dos dados

Quinze estudos de avaliação da eficácia terapêutica do *Ginkgo biloba* publicados entre os anos de 1997 e 2012, foram selecionados para esta RS. Suas principais características estão apresentadas na Tabela 4 descrita a seguir.

Tabela 4 - Características dos estudos de avaliação da eficácia de “Ginkgo biloba”

(continua)

Autor	Nº Participantes	Duração (sem.)	Diagnóstico	Idade	Intervenção (Dose; mg/dia)	Controle	Medição dos Desfechos	Conclusão
Le Bars <i>et al.</i> (1997)	202	52	Pacientes com demência moderada a grave, sem outras condições clínicas importantes	45	EGb 761 120 mg/dia	Placebo	Testes psicométricos utilizados: ADAS - Cog, ICG e IAGA	Proporcionou benefícios modestos, porém objetivamente detectáveis pelo ADAS-Cog em pacientes com demência de Alzheimer e vascular em graus variáveis de severidade clínica.
Maurer <i>et al.</i> (1997)	18	12	DAT leve a moderada	50-80	EGb 761 240 mg/dia (Tebonin®)	Placebo	Testes psicométricos utilizados: ADAS-Cog, ADAS-non-Cog, TSK, ICG <i>Trailmaking</i> e <i>Multiple Choice Vocabulary Test</i>	Há evidência de leve a moderada de eficácia do extrato especial de <i>Ginkgo biloba</i> (EGb 761) para demência e efeitos locais no sistema nervoso central, pois o ICG favorecendo o grupo EGb 761 no final do estudo.
Brautigam <i>et al.</i> (1998)	241	24	Comprometimento da memória MMSE: 26,29	55-86	<i>Geriaforce</i> 2,85 ml, 5,7 ml	Placebo	Déficit de memória e concentração auto relatado	Uso de extratos de <i>Ginkgo</i> em idosos com comprometimento cognitivo pode ser promissor.
Winther <i>et al.</i> (1998)	54	12	DC leve a moderado	58-92	EGb 761 120 mg/dia 240 mg/dia (® forte)	Placebo	Testes utilizados: EWM-R e EAMAC.	Não foi possível estabelecer a eficácia devido ao viés de seleção. O grupo tratado com EGb761 120 mg/dia o EWM-R basal era menor que nos outros grupos. Ao término do estudo, o grupo EGb761 120 apresentava diferença importante no teste EWM-R.
Moulton <i>et al.</i> (2001)	30	5 dias	participantes do sexo masculino jovens saudáveis	NI	60 mg/dia Comprimidos BioGinkgo	Placebo	EWM-R, Teste de Varredura de Memória de Sternberg, teste de controle de tempo de reação, teste de <i>Span</i> de leitura e um teste de recordação em prosa	O medicamento Ginkgo biloba demonstrou ser seguro, mas em grande parte ineficaz em melhorar a memória.

Tabela 4 - Características dos estudos de avaliação da eficácia de “Ginkgo biloba”

(continuação)

Autor	Nº Participantes	Duração (sem.)	Diagnóstico	Idade	Intervenção (Dose; mg/dia)	Controle	Medição dos Desfechos	Conclusão
Solomon <i>et al.</i> (2002)	230	6	Participantes, sem comorbidades, Com MEEM > 26,	60-82	EGb 761 120 mg/dia	Placebo	TNPA verbal e não verbal, EWM-R, ICG	O Ginkgo não facilitou o desempenho em testes neuropsicológicos padrão de aprendizagem, memória, atenção e concentração ou nomeação e fluência verbal em adultos idosos sem comprometimento cognitivo. Portanto, não houve diferenças significativas entre os grupos de <i>Ginkgo</i> e placebo para qualquer medida de desfecho.
Le Bars <i>et al.</i> (2002)	236	52	DA MEEM = 14-23	>45	EGb 761 120 mg/dia	Placebo	Testes utilizados: ADAS-Cog	No geral, há evidências promissoras de melhora no desempenho cognitivo e função social (independentemente do estágio da demência) nos grupos de <i>Ginkgo</i> . Demência mais grave, o efeito médio do EGb deve ser considerado mais em termos de estabilização ou desaceleração da piora, em comparação com a maior deterioração observada com o placebo.
Van Dongen <i>et al.</i> (2003)	214	24	Pacientes com demência e deficiência de memória associada à idade	≥50	EGb 761 240 mg/dia EGb 761 160 mg/dia	Placebo	Testes utilizados: TSK, ICG, NAI-NAA	Não houve diferenças significativas entre os grupos de <i>Ginkgo</i> e placebo para qualquer medida de desfecho. Os resultados do estudo não suportam a visão de que o <i>Ginkgo</i> é benéfico para pacientes com demência ou deficiência de memória associada à idade.

Tabela 4 - Características dos estudos de avaliação da eficácia de “Ginkgo biloba” (continuação)

Autor	Nº Partici-pantes	Duração (sem.)	Diagnóstico	Idade	Intervenção (Dose; mg/dia)	Controle	Medição dos Desfechos	Conclusão
Schneider <i>et al.</i> (2005)	513	26	DA MEEM = 10-24	NI	EGb 761 240 mg/dia EGb 761 160 mg/dia	Placebo	ADAS-cog e ADCS-CGIC	Não houve diferenças significativas entre os grupos para toda a amostra. de <i>Ginkgo</i> e placebo para qualquer medida de desfecho
Elsabagh <i>et al.</i> (2005)	52	4 horas 6 semanas	Pacientes jovens saudáveis	18-26	EGb 761 120 mg/dia	Placebo	Testes utilizados: TAS, MET, FMP EAH	Em consonância com a literatura, após administração aguda, o ginkgo melhorou o desempenho em testes de atenção e memória. No entanto, não houve efeitos após 6 semanas, sugerindo que a tolerância se desenvolve aos efeitos em participantes jovens e saudáveis.
Mazza <i>et al.</i> (2006)	76	24	DAT	50-80	EGb 761 160 mg/dia	Donepezil 5 mg/dia e Placebo	Testes utilizados: ICG, MEEM e TSK	Os pacientes que usaram donepezil e GB obtiveram melhor escore no ICG que o grupo placebo; o MEEM e o TSK tiveram escores semelhantes em todos os grupos. nenhuma diferença entre os grupos foi observada em testes neuropsicológicos no início do estudo e ao final de seis meses de tratamento.
Napryeyenko e Borzenko (2007)	400	22	DA e DV	≥ 50	EGb 761 160 mg/dia	Placebo	Testes utilizados: TSK, INP	O EGb761 foi significativamente superior ao placebo em todas as medidas de resultados secundários.
Yancheva <i>et al.</i> (2009)	96	22	DA	≥ 50	EGb 761 240 mg/dia	Donepezil 5 mg/dia e Placebo	Testes utilizados: TSK, NPI, escore total e sub escore de atividades de vida diária da Escala <i>Gottfries-Bråne-Steen</i>	Não há diferença significativa na eficiência entre o EGb761 (R) e o donepezil.

Tabela 4 - Características dos estudos de avaliação da eficácia de “Ginkgo biloba”

(conclusão)

Autor	Nº Participantes	Duração (sem.)	Diagnóstico	Idade	Intervenção (Dose; mg/dia)	Controle	Medição dos Desfechos	Conclusão
Ihl <i>et al.</i> (2011)	410	24	DA e DV	NI	EGb 761 240 mg/dia	Placebo	Testes utilizados: TSK, INP, Qualidade de Vid, ADD.	EGb 761, 240 mg uma vez ao dia, foi encontrado significativamente superior ao placebo no tratamento de pacientes com demência com sintomas neuropsiquiátricos.
Vellas <i>et al.</i> (2012)	2854	5 anos	Pacientes que relataram espontaneamente reclamações de memória ao seu médico	≥ 70	EGb 761 120 mg/dia	Placebo	O desfecho primário foi a conversão para provável doença de Alzheimer em participantes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo ou placebo, comparados pelo teste de <i>log-rank</i> .	O uso a longo prazo do extrato de <i>Ginkgo biloba</i> padronizado neste estudo não reduziu o risco de progressão para a doença de Alzheimer em comparação com o placebo.

Abreviações: **Gb** = Ginkgo biloba; **EGb** = Extrato de Ginkgo biloba; **DA** = doença de Alzheimer; **DV** = demência vascular; **DAT** = demência degenerativa primária da velhice do tipo Alzheimer; **DC** = Distúrbio Cognitivo; **ADAS-Cog** = Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – subescala cognitiva; **ADAS non-Cog** = a porção não cognitiva do ADAS; **ICG** = Impressão Clínica Global; **IAGA** = Instrumento de Avaliação Geriátrica por Acompanhantes; **TCC** = Teste cognitivo curto; **EWM-R** = Escala *Wechsler* de Memória Revisada; **EAMAC** = Avaliação de Memória Aplicada a Cuidador; **MEEM** = Mini Exame do Estado Mental; **TNPA** = Testes neuropsicológicos padronizados de aprendizagem; **TSK** = Teste de *Syndrom Kurz*; **NAI-NAA** = Escala de Avaliação Gerontopsicológica de *Nuremberg* para Atividades da Vida Diária; **AGICR** = Avaliação Geriátrica por Instrumento de Classificação Relativa; **NI** = Não informado pelos autores; **INP** = Inventário Neuropsiquiátrico; **ADCS-CGIC** = Estudo Cooperativo de Doença de Alzheimer Estudo Impressão Clínica Global de Mudança; **TAS** = Testes de atenção sustentada; **MET** = Memória episódica e de trabalho; **FMP** = Flexibilidade mental e planejamento; **EAH** = Escalas de avaliação de humor, **ADD** = Atividades do dia a dia.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.1.3 Síntese e descrição dos estudos

5.1.3.1 Características dos estudos incluídos

Os participantes dos estudos elegíveis por esta RS foram diagnosticados com demência de qualquer tipo (leve, moderada a grave) associada a Doença de Alzheimer ou a doença vascular, deficiência da memória, distúrbios cognitivos relacionados à idade, ou ainda foram avaliados indivíduos saudáveis, de forma a verificar a eficácia do *Ginkgo biloba* no tratamento dessas patologias.

O número de participantes dos estudos variou bastante, sendo que o estudo de Maurer *et al.* (1997) foi o que teve a menor alocação de participantes, totalizando 18. O estudo com maior número de participantes foi o realizado por Vellas *et al.* (2012), com um total de 2.854 dos quais 1.406 receberam pelo menos uma dose de extrato de *Ginkgo biloba* e 1.414 receberam pelo menos uma dose de placebo, por cinco anos.

A duração dos estudos que fizeram parte desta RS variou de cinco dias (MOULTON *et al.*, 2001) a cinco anos (VELLAS *et al.*, 2012), sendo a maioria dos estudos primários realizados com 24 semanas de duração (BRAUTIGAM *et al.*, 1998; MAZZA *et al.*, 2006; VAN DONGEN *et al.*, 2003).

No que se refere à idade dos participantes dos estudos elegíveis, a maioria dos pacientes alocados apresentou idade superior a 45 anos, sendo que a maioria dos paciente estavam na terceira idade (65 anos em diante). Entretanto, dois estudos clínicos foram conduzidos com paciente jovens, para demonstrar o desempenho do EGb761 na melhora da memória (ELSABAGH *et al.*, 2005; MOULTON *et al.*, 2001).

Quanto à dose diária utilizada nos 14 estudos elegíveis, esta variou de 60 a 240 mg/dia, o que é exatamente a faixa terapêutica preconizada para o tratamento com *Ginkgo biloba* (DEFEUDIS, 1991).

Dos 15 estudos avaliados, somente 1 (BRAUTIGAM *et al.*, 1998) não utilizou o extrato seco padronizado de *Ginkgo biloba*, denominado EGb761, que contém 24% de glicosídeos de ginkgoflavonas totais e 6% de terpenóides entre estes últimos os bilobalídeos e os ginkgolídeos A, B, C, M e J por 100 mg (KLEIJNEN; KNIPSCHILD, 1992).

Brautigam *et al.* (1998) utilizaram um extrato etanólico de folhas de *Ginkgo biloba* (1:4) contendo 0,20 mg/ml de glicosídeos totais de flavona e 0,34 mg/ml Ginkgolides totais. Vale ressaltar que neste estudo, as doses utilizadas dos componentes ativos estavam em concentrações muito baixas em comparação com os outros 14 estudos. A dose mais baixa usada no estudo de Brautigam *et al.* (1998) foi de 0,57 mg de flavonoides totais/dia e 0,969 mg de ginkgolídeos/dia, e a dose elevada forneceu o dobro destes valores.

A maioria dos estudos primários (13) utilizaram placebo como controle, enquanto 2 estudos (Yancheva *et al.*, 2009; Mazza *et al.*, 2006) também foram conduzidos utilizando como grupo controle o medicamento Donepezil 5 mg/dia.

Os estudos elegíveis nesta RS utilizaram diferentes escalas de avaliação e testes para medir os efeitos e avaliar os desfechos encontrados. A indicação dos testes utilizados por cada estudo para medição dos desfechos está descrita na Tabela 4.

Um dos testes utilizados pelos artigos é o teste chamado de Mini Exame do Estado Mental (MEEM), este teste breve do estado também chamado de teste de *Folstein* é um breve questionário de 30 pontos usado para rastrear perdas cognitivas. É comumente utilizado em medicina para rastrear demência.

Brautigam *et al.* (1998), Solomon *et al.* (2002), Le Bars *et al.* (2002) e Schneider *et al.* (2005) utilizaram este teste na etapa de diagnóstico da população alocada no estudo. A tabela 4 mostra os valores de MEEM, atribuídos por esses autores em cada estudo. Qualquer pontuação igual ou superior a 27 (de um total de 30) é efetivamente normal (intacto). Abaixo disso, a pontuação pode indicar perda cognitiva grave (≤ 9 pontos), moderada (10 a 20 pontos) ou leve (21 a 24 pontos).

5.1.4 Interpretação dos estudos

5.1.4.1 Efeitos sobre a cognição em voluntários saudáveis

Os efeitos da Gb sobre a cognição normal foram avaliados por 3 estudos controlados (Moulton *et al.*, 2001; Solomon *et al.* 2002; Elsabagh *et al.*, 2005) em amostras com adultos jovens e idosos.

O uso de 60 mg/dia do medicamento BioGinkgo (27/7) durante 5 dias em 30 participantes jovens saudáveis demonstrou ser seguro, mas em grande parte ineficaz em melhorar a memória (Moulton et al., 2001).

Usando o dobro da dose utilizada por Moulton et al (2001), Solomon et al (2002) testou o EGb 761 em 203 participantes sem comorbidades e com idades variando entre 60 a 82 anos, por 6 semanas. Os resultados deste estudo de 6 semanas indicam que o Ginkgo não facilitou o desempenho em testes neuropsicológicos padrão de aprendizagem, memória, atenção e concentração ou nomeação e fluência verbal em adultos idosos sem comprometimento cognitivo. O grupo Ginkgo também não diferiu do grupo controle em termos de função de memória autorreferida ou avaliação global por cônjuges, amigos e parentes.

Elsabagh et al (2005), também utilizando 120 mg/dia de EGb 761 testou os efeitos do Ginkgo em 52 estudantes universitários saudáveis e observou que a dose aguda de Ginkgo melhorou significativamente o desempenho na tarefa de atenção sustentada e tarefa de memória de reconhecimento de padrões; no entanto, não houve efeitos na memória de trabalho, planejamento, flexibilidade mental ou humor. Entretanto, após seis semanas de tratamento, não houve efeitos significativos de *Ginkgo* sobre o humor ou qualquer um dos testes cognitivos.

5.1.4.2 Estudo avaliando os efeitos do *G. biloba* para comprometimento cognitivo e da memória

Dos 15 artigos elegíveis por esta RS, 2 (BRAUTIGAM *et al.*, 1998; WINTHER *et al.*, 1998) avaliaram a eficácia do *G. Biloba* para distúrbios cognitivos de memória, entretanto somente no estudo de Brautigan *et al.*(1998) o uso do extrato alcoólico de Ginkgo em idosos com comprometimento cognitivo teve resultados promissores. Neste estudo foi observado um efeito positivo na memória visual de curto prazo e também na melhora da memória verbal em um subgrupo com menor função cognitiva. Outros parâmetros objetivos não mostraram diferenças entre o Ginkgo e o placebo. Vale lembrar que este estudo de Brautigan et al.(1998) as doses utilizadas dos componentes ativos estavam em concentrações muito baixas em comparação com os outros 14 estudos.

5.1.4.3 Estudo avaliando EGb para demência por doença de Alzheimer (DAT)

Le Bars *et al.* (1997) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com dispensação de EGb 120 mg/dia, monitoramento a cada três meses, com avaliação completa dos resultados às 12, 26 e 52 semanas. De 309 pacientes incluídos em uma análise de intenção de tratar, 202 forneceram dados avaliáveis para a análise de ponto final de 52 semanas. Neste estudo foi verificado que o EGb foi seguro e pareceu ser capaz de estabilizar e, em um número substancial de casos, melhorar o desempenho cognitivo e o funcionamento social de pacientes dementes por seis meses a um ano.

Maurer *et al.* (1997) também estudaram pacientes com DAT de 50 a 80 anos de idade. Esses autores investigaram a influência do tratamento oral com 240 mg/dia de extrato especial de *Ginkgo biloba* EGb 761 (Tebonin[®] forte, fabricado pelo Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe). A duração do tratamento foi de três meses. A variável de desfecho primário foi a pontuação de soma no teste TSK para a determinação de atenção e memória. Neste estudo obteve-se a evidência de eficácia do extrato especial de *Ginkgo biloba* EGb 761 em leve a moderado.

No estudo realizado por Mazza *et al.* (2006) foram alocados 76 pacientes, portadores de demência por doença de Alzheimer (DAT) e para medicação do desfecho deste estudo, um dos testes avaliados para medir o efeito foi o MEEM, que foi realizado mensalmente. Neste estudo foram excluídos os pacientes com demência por outras causas, doenças orgânicas graves, pseudo demência e esquizofrenia. Mazza *et al.* (2006) separou os participantes do estudo em três grupos distintos, sendo o primeiro grupo composto por pacientes que usaram 160 mg/dia de EGb761; o segundo grupo utilizou 5 mg de donepezil por dia; e o terceiro, placebo.

6 DISCUSSÃO

Estratégias de prevenção são urgentemente necessárias para enfrentar o crescente fardo da doença de Alzheimer. Segundo, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE o número de idosos no Brasil cresce todos os anos, porém, na mesma proporção em que a população idosa aumenta, ocorre um crescimento significativo da incidência de doenças crônicas e incapacitantes, como por exemplo o Alzheimer (INNOVARE, 2018).

No Brasil, o número de pessoas com a doença já atinge cerca de 1,2 milhão. Apenas metade delas se trata, e, a cada ano, surgem 100 mil novos casos e a estimativa é a de que esse número duplique até 2030, conforme relata a Associação Brasileira de Alzheimer, o que corrobora para se avaliar se as estratégias terapêuticas atualmente utilizadas são realmente eficazes (INNOVARE, 2018).

6.1 ESTUDOS AVALIANDO OS EFEITOS DO G. *BILOBA* SOBRE A COGNIÇÃO EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS

O EGb devido a capacidade de aumentar o suprimento sanguíneo cerebral pela vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos, tem sido muito utilizado em vários países para aumentar a capacidade cognitiva em indivíduos saudáveis, ou seja, como intensificador de memória.

No entanto as evidências de estudos controlados realizados por Moulton et al. (2001), Solomon et al. (2002) e Elsabagh et al. (2005) desmistificam o uso deste medicamento para o aumento da cognição. Elsabagh et al. (2005) apesar de ter verificado melhora no desempenho em testes de atenção e memória após administração aguda do Ginkgo, mostrou que o uso deste medicamento a longo prazo não apresenta efeitos terapêuticos, sugerindo que a tolerância se desenvolve aos efeitos em participantes jovens e saudáveis.

Apesar dos efeitos sobre a cognição em voluntários saudáveis não estar no escopo desta RS, é importante ressaltar que na bula padrão do profissional da Anvisa, está presente a informação de eficácia do EGb, “em doses inferiores a 200 mg/dia por 12 semanas ($p < 0,0001$) ou em doses superiores a 200 mg/dia por

24 semanas ($p=0,02$) nos parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor”. Entretanto, os estudos de Moulton et al. (2001), Solomon et al. (2002) e Elsabagh et al. (2005) sugerem que, quando o *G. biloba* é tomado de acordo com as instruções do fabricante, não fornece benefícios mensuráveis na memória ou na função cognitiva relacionada a adultos com função cognitiva saudável, contradizendo a informação da bula padrão.

É importante também ressaltar que o uso do *G. biloba* como intensificador de memória, tem sido realizado não só por prescrição médica, fundamentada na informação presente na bula, mas também pela automedicação induzida pela alegação de eficácia presente na respectiva bula. Entretanto, seja por prescrição médica ou por automedicação, o uso do *G. biloba* pelos consumidores como intensificador de memória pode estar lesando o consumidor devido a sua alegação de eficácia não estar apoiada por estudos clínicos bem controlados.

6.2 ESTUDO AVALIANDO OS EFEITOS DO *G. BILOBA* PARA COMPROMETIMENTO COGNITIVO DA MEMÓRIA

Nos últimos anos, o conceito de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) em idosos tem sido um tópico muito presente na literatura sobre envelhecimento e demência. Esta condição refere-se a idosos que têm algum grau de perda cognitiva quando comparados a pessoas normais da mesma faixa etária, mas que não preenchem critérios para demência. Estudos epidemiológicos mostram que estes idosos, especialmente aqueles com subtipo amnésico, têm maior risco de desenvolver Doença de Alzheimer (DA). A importância de se tratar esses pacientes com terapias eficazes seria para evitar a evolução do quadro demencial visando impedir este desfecho. (CÂMARA,2018).

Através desta RS foi possível observar que somente 2 estudos (BRAUTIGAM *et al.*, 1998; WINTHER *et al.*, 1998) avaliaram a eficácia do *G. Biloba* para comprometimento cognitivo da memória, sendo que, somente 1 estudo (BRAUTIGAM *et al.*, 1998) com resultados satisfatórios.

O que mais chama a atenção no estudo de Brautigam et al., 1998, é o fato do EGb nesta formulação denominada “*Geriaforcev®*” estar em concentrações muito baixas, em comparação a dose recomendada. Esse resultado que parece contraditório, pode estar relacionado com a forma farmacêutica utilizada neste

estudo. Todos os 14 estudos avaliados por esta RS utilizaram o Extrato Seco de *Gingko biloba* nos ensaios clínicos. Já Brautigam et al (1998) utilizou o extrato alcoólico de Gb o que pode ter favorecido a biodisponibilidade da molécula do marcador, pois as formas farmacêuticas sólidas de uso oral são as que apresentam maiores problemas quando se trata de biodisponibilidade (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

6.3 ESTUDO AVALIANDO OS EFEITOS DO G. BILOBA SOBRE A DEMÊNCIA POR DOENÇA DE ALZHEIMER (DAT)

Os estudos clínicos para avaliar demência de qualquer tipo (leve, moderada a grave) associada a Doença de Alzheimer ou a doença vascular, deficiência da memória, distúrbios cognitivos normalmente são conduzidos com paciente na terceira idade (≥ 65 anos), pois, a partir dos 65 anos, o risco de desenvolvimento da doença duplica a cada cinco anos; sendo assim, uma pessoa de 70 anos tem o dobro de chances de desenvolver Alzheimer em relação a uma de 65 (INNOVARE, 2018).

Dos 15 artigos elegíveis por esta RS, 10 (IHL et al., 2014; LE BARS et al., 1997; 2002; MAURER et al., 1997; MAZZA et al., 2006; NAPRYEYENKO; BORZENKO, 2007; SCHNEIDER et al., 2005; VAN DONGEN et al., 2003; VELLAS et al., 2012; YANCHEVA et al., 2009) focaram os seus estudos clínicos em demência por Doença de Alzheimer (DAT), sendo que desses 10 estudos, somente quatro (IHL et al., 2014; LE BARS et al., 1997; 2002; NAPRYEYENKO; BORZENKO, 2007) verificaram benefícios no tratamento com EGb761. Contudo, segundo esses autores, esses benefícios são muito pequenos.

Le Bars et al. (1997) conduziu os seus estudos em um centro multicêntrico e verificou que o tratamento com EGb761 (120 mg/dia) por 52 semanas proporcionou benefícios modestos, porém objetivamente detectáveis pelo ADAS-Cog, em pacientes com demência de Alzheimer e vascular em graus variáveis de severidade clínica. Cinco anos depois, os mesmos autores propuseram que as mudanças mais significativas em relação à linha basal ocorrem nos pacientes com deficiências cognitivas muito leves ou leves (LE BARS et al., 2002). Nas demências mais graves, o efeito médio do EGb deve ser considerado mais em termos de

estabilização ou desaceleração da piora, em comparação com a maior deterioração observada com o placebo.

Napryeyenko e Borzenko (2007) realizaram um ensaio clínico duplo-cego randomizado utilizando 400 pacientes com 50 anos ou mais diagnosticados com doença de Alzheimer (DA) ou demência vascular (DV), utilizando EGb 761 ou placebo por 22 semanas. Segundo esses autores o EGb 761 foi significativamente superior ao placebo em todas as medidas de resultados secundários. Os resultados do tratamento foram essencialmente similares para os subgrupos DA e DV. Além dos resultados de eficácia os autores conduziram também estudos de segurança e observaram que a droga foi bem tolerada. Os eventos adversos não foram mais frequentes sob droga do que sob tratamento com placebo.

No estudo de Mauer *et al.* (1997), apesar de se ter obtido evidência leve a moderada de eficácia do extrato especial de *Ginkgo biloba* EGb 761, as diferenças entre os grupos nas subescalas cognitiva e não cognitiva do ADAS não alcançaram significância estatística, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra (n = 18), necessitando portanto aumentar o tamanho desta população.

A partir dos resultados encontrados nesses 4 estudos, não é possível concluir que o EGb apresenta eficácia e menos efeitos colaterais, pois, primeiramente os próprios autores dos artigos afirmam que os benefícios observados nos estudos são muito pequenos, e somado a este fato, o número de artigos que encontrou resultado satisfatório (26,7%) para DAT é muito menor do que os que não observaram efeitos terapêuticos (73,3%), portanto não há significância estatística.

É importante ressaltar que estes resultados de avaliação do Gb para DA, juntamente com resultados encontrados nos estudos que avaliaram comprometimento cognitivo da memória e eficácia do Gb na capacidade cognitiva em voluntários saudáveis, nos ajudam a compreender a aparente contradição existente na literatura a respeito dos efeitos do EGb.

Vale ressaltar que a bula padrão presente no site da Anvisa, fundamenta a afirmação de eficácia terapêutica do Gb para doença de Alzheimer, demência, zumbido, doença vascular periférica (claudicação intermitente) em estudos de 2002 e 2003, contudo, segundo esta RS não há fundamentação científica para esta eficácia.

Diante deste cenário de contradições, caberia a Anvisa, conforme previsto no artigo 7º inciso II da Lei nº9782 de 26 de janeiro de 1999 (BRASIL, 1999), fomentar e realizar estudos e pesquisas a fim de comprovar a eficácia terapêutica do Gb garantindo a população o uso de um medicamento realmente eficaz.

Por fim, diante desta incerteza quanto à eficácia do medicamento Gb, a Anvisa deveria adotar o princípio da precaução e proceder a modificação da bula padrão do profissional de saúde disponível no seu sítio eletrônico, assim como, solicitar aos detentores de registro que procedam as devidas alterações na bula do seu medicamento.

6.4 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os estudos elegíveis nesta RS utilizaram diferentes escalas de avaliação e testes para medir os efeitos e avaliar os desfechos encontrados. Entretanto, vale ressaltar que a falta de uma padronização nos testes a serem aplicados pelos autores pode ser um viés que compromete os resultados encontrados nesses estudos. Desta forma, fica clara a necessidade de se intensificar os estudos de avaliação da eficácia do EGb com métodos para avaliação dos desfechos padronizados.

7 CONCLUSÃO

Através deste estudo de revisão sistemática avaliou-se estudos primários que investigaram a eficácia terapêutica do medicamento *Ginkgo biloba* para demência por doença de Alzheimer, onde foi possível concluir:

Desde 1997 existem publicações de artigos abordando a eficácia do uso dos extratos de *Ginkgo biloba* para tratamento e prevenção de afecções relacionadas ao envelhecimento, e essas aumentam com o passar dos anos, principalmente devido ao gap do conhecimento científico sobre a temática em questão

Dos 15 artigos primários que fizeram parte desta SR, somente 4 (26,7%) verificaram benefícios muito pequenos no tratamento com EGb761 para demência por Doença de Alzheimer (DAT). Quanto ao uso da G. Biloba para comprometimento cognitivo da memória, dos 15 artigos incluídos nesta RS, somente 1 (6,7%) apresentou resultado satisfatório. A partir da análise desses resultados pode-se verificar que, na literatura consultada não há evidências promissoras da melhora do quadro de demência de qualquer tipo (leve, moderada a grave) associada a Doença de Alzheimer ou a Doença Vascular, deficiência da memória, distúrbios cognitivos para demência por doença de Alzheimer (DAT), pelo uso do Gb.

Como o universo quantitativo de artigos encontrados nas bases de dados não foi muito grande, demonstrando que há poucas pesquisas científicas para comprovar a eficácia terapêutica de GB, e considerando que no Brasil o número de pessoas com a doença Alzheimer já atinge cerca de 1,2 milhão, há necessidade de se intensificar os ensaios clínicos, randomizados, multicêntricos com o Gb, para se avaliar de forma inquestionável a sua eficácia. Concluídas essas pesquisas, teremos sem dúvida contribuições relevantes sobre a aplicação do Gb nos transtornos cognitivos e na demência provocada pela DA e em seu possível efeito modificador da doença.

No Brasil, existem diversos medicamentos registrados contendo o Extrato seco de *Ginkgo* e com a indicação terapêutica para: doença de Alzheimer, demência, zumbido, doença vascular periférica (claudicação intermitente), asma e depressão. Essa indicação terapêutica informada pelo detentor do registro na bula do seu medicamento, está seguindo as diretrizes da bula padrão presente no sítio

eletrônico da Anvisa, que está fundamentada em uma Revisão Sistemática do ano de 2002 e em um estudo clínico realizado em 2003.

Considerando a ausência de informações robustas provenientes da análise desses estudos e considerando os dados levantados por esta RS, sugere-se à Anvisa adotar o princípio da precaução, solicitando aos detentores de registro que procedessem a modificação da indicação terapêutica nas suas bulas, até que se comprovasse, com estudos clínicos apropriados, a real indicação farmacológica do EGb.

Vale ressaltar que a bula padrão de fitoterápico é um documento legal sanitário, elaborada pela Anvisa, que serve para obter informações e orientações sobre medicamentos necessárias para o uso seguro e tratamento eficaz. Portanto, a possibilidade de comprovar que o EGb apresenta ou não eficácia abre novas perspectivas de tratamento para a população de uma forma geral, trazendo com isso, benefícios para a saúde pública.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. R.; SILVA, M. J. P. O uso da fitoterapia no cuidado de crianças com até cinco anos em área central e periférica da cidade de São Paulo. **Revista Escola de Enfermagem, USP**, [S.l.], v.37, n.4, p.85-91, 2003.
- ALVES, L. F. Produção de Fitoterápicos no Brasil: história, problemas e perspectivas. **Revista Virtual de Química**, [S.l.], v.5, n.3, p.450-513, 2013.
- ALVIM, N. A. T. et al. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S.l.], v.14, n.3, 2006.
- ANDRADE, S. F.; CARDOSO, L. G.; BASTOS, J. K. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extract, fractions and populnoic acid from bark wood of "Austroplenckia populnea". **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v.109, n.3, p.464-471, 2007.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G; ALLEN J., Loyd V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 212p.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Bulário eletrônico. Brasília: ANVISA, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>>. Acesso em: 14 jul. 2018.
- ARAÚJO, E. C. et al. Use of medicinal plants by patients with cancer of public hospitals in João Pessoa,PB. **Revista Espaço para a Saúde**, [S.l.], v.8, n.2, p.44-52, 2007.
- ARMSTRONG, R.; WATERS, E. **Guidelines for systematic reviews of health promotion and public health interventions: Version 2**. Melbourne: Melbourne University, 2007.
- ARMSTRONG, R. et al. Improving the reporting of public health intervention research: Advancing TREND and CONSORT. **Journal of Public Health, Oxford**, [S.l.], v.30, n.1, p.103-109, 2008.
- ASCHWANDEN, C. Herbs for health, but how safe are they? **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v.79, n.7, p.691-692, 2001.
- BERG, M. E. van den. **Plantas medicinais na Amazônia: Contribuição do seu conhecimento sistemático**. Belém: CNPQ, MPEG, 1982. 9p.
- BIRKS, J.; GRIMLEY, E. V.; VAN DONGEN, M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.l.], n.4, 2002.

BIRKS, J.; GRIMLEY, E. J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.l.], n.1, 2009.

BLUMENTHAL, M.; BRINCKMANN, J.; WOLLSCHLAEGER, B. Ginkgo biloba. In: **The ABC Clinical Guide to Herbs**. New York: Thieme, 2003. p.185-200.

BONET M. A. **Estudi etnobotànic del Montseny**: aspectes metodològics. Ponències, anuari del Centre d'Estudis de Granollers, 1998, p.133-158.

BRAGA, C. M. **Histórico da utilização de planta medicinais**. 2011. 24 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biologia) - Universidade de Brasília, Universidade Estadual de Goiás, Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.212**, de 11 de setembro de 1981. Brasília: MS, 1981.

_____. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**: promulgada em 5 de outubro de 1988. Brasília: Dataprev, 1988. Disponível em: <<http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/22/Consti.htm>>. Acesso em: 5 jul. 2017.

_____. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 set. 1990.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 6 de 31 de janeiro de 1995. Institui e Normatiza o Registro de Produtos Fitoterápicos Junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 1995.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Política Nacional de Medicamentos**. Brasília: MS, 1999.

_____. Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, seção 1, 1999.

_____. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 24 fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, seção 1, 2000.

_____. Resolução - RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF. 18 mar 2004.

_____. Resolução – RE nº 88 de 16 de março de 2004. Determina a publicação da Lista de Referências Bibliográficas para avaliação de Segurança e Eficácia de

Fitoterápicos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 mar 2004.

_____. Resolução – RE nº 89 de 16 de março de 2004. Determina a publicação da "Lista de Registro Simplificado de Fitoterápicos". **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar 2004.

_____. Resolução – RDC nº 90 de 16 de março de 2004. Determina a publicação do "Guia para a realização de Estudos de Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápicos". **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar 2004.

_____. Resolução – RDC nº 47 de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 set 2009..

_____. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares**: PMNPC. Brasília, DF, 2005.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, n.84, seção 1, 2006.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: MS, 2009.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada RDC 47 de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 08 set. 2009.

_____. Resolução - RDC Nº 14, de 31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, seção 1. 05 abr. 2010.

_____. Resolução - RDC Nº 10, de 9 de março de 2010. Resolução para notificação de drogas vegetais. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, seção 1, 09 mar 2010.

_____. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, Seção 1, p. 52, 14 mai. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa Nº 02 de 13 de maio de 2014. Publica a "Lista de medicamentos

fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 maio 2014.

_____. RDC Nº 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 maio 2014.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria n.22**, de 30 de outubro de 1967. Estabelece normas para o emprego de preparações fitoterápicas. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 nov 1967.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 123, de 19 de outubro de 1994. Estabelece as normas para o registro de produtos fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 19 out. 1994.

_____. Ministério da Saúde. Serviço de Vigilância Sanitária. Portaria nº 6, de 31 de janeiro de 1995. Regulamenta o registro de fitoterápicos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 jan 1995.

_____. Ministério da Saúde.. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e complementares no SUS, PNPIC-SUS**. Brasília: MS, 2006.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília: MS, 2006.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: MS, 2008.

BRAUTIGAM, M. R. H. *et al.* Treatment of age-related memory complaints with Ginkgo biloba extract: a randomized placebo-controlled study. **Phytomedicine**, [S.l.], v.5, n.6, p.425-434, 1998.

CALDEIRA, T. R.; NEVES, E. R. Z.; PERINI, E. Evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.24, n.4, p.737-743, 2008.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v.33, p.179-189, 2000.

CARMO FILHO, A.; FAKOURY, M. K.; FERRY, F. R. A. Ginkgo biloba e memória - revisão sistemática. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v.13, n.1, p.145-152, 2010.

- CARVALHO, H. H. C.; CRUZ, F. T.; WIEST, J. M. Atividade antibacteriana em plantas com indicativo etnográfico condimentar em Porto Alegre, RS/Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [S.l.], v.7, n.3, p.25-32, 2005.
- CARVALHO, A. C. B.; PERFEITO, J. P. S.; SILVA, L. V. C. Regulation of herbal medicines in Brazil: advances and perspectives. **RBCF**, [S.l.], v.47, n.3, p.467-473, 2011.
- CASTO, R, A.; ALBIERO, A. L. M. O mercado de matérias-primas para indústria de fitoterápicos. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v.10, n.1, p.1-93, 2016.
- CHAN, K. S.; MORTON S. C.; SHEKELLE P. G. Systematic reviews for evidence-based management: how to find them and what to do with them. **The American Journal of Managed Care**, [S.l.], n.10, p.806-812, 2004.
- COCHRANE. **Cochrane handbook for systematic reviews of Interventions 5.1.0**, 2011. Disponível em: <<http://training.cochrane.org/handbook/>>. Acesso em: 01 nov. 2017.
- CODDINGTON, M. **A Energia Curativa**. Rio de Janeiro: . Record, 1978. 71p.
- COSTA, E. A. **Vigilância Sanitária temas para debate**. Salvador: EDUFBA, 2009.
- CUNHA, A. P. M. A. Aspectos históricos sobre plantas medicinais, seus constituintes ativos e fitoterapia. In: CUNHA, A. P.; ROQUE, O. R.; SILVA, A. P. **Plantas e produtos vegetais em fitoterapia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.
- DAL'BELO, S. E. **Avaliação da eficácia fotoprotetora, penetração cutânea e segurança de formulações cosméticas contendo extratos de chá verde e *Ginkgo biloba***. 2008. 176 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.
- DARTIGUES, J. F. *et al.* Vasodilators and nootropics as predictors of dementia and mortality in the PAQUID cohort. **Journal of the American Geriatrics Society**, [S.l.], v.55, n.3, p.395-399, 2007.
- DEFEUDIS F. V. **Ginkgo biloba extract (EGb 761): pharmacological activities and clinical applications**. São Paulo: Elsevier, 1991.
- DIAMOND, B. J. *et al.* "Ginkgo biloba" extract: Mechanisms and clinical indications. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, [S.l.], v.81, p.668-678, 2000.
- DIFATE, V. **Evidence: the internet encyclopedia of philosophy**. 2015. Disponível em: <<http://www.iep.utm.edu/evidence/>>. Acesso em: 21 nov. 2017.
- DUARTE, M. C. T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **Revista MultiCiência**, [S.l.], n.7, 2006.

- DUGOUA, J. J. *et al.* Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. **Canadian Journal of Clinical Pharmacology**, [S.l.], v.13, n.3, p.277-284, 2006.
- ELSABAGH, S. *et al.* Differential cognitive effects of Ginkgo biloba after acute and chronic treatment in healthy young volunteers. **Psychopharmacology, Berl**, [S.l.], v.179, n.2, p.437-446, 2005.
- FORLENZA, O. V. Ginkgo biloba e memória: mito ou realidade? **Revista de Psiquiatria Clínica**, [S.l.], v.30, n.6, p.218-220, 2003.
- FRANK, B.; GUPTA, S. A. review of antioxidants and Alzheimer's disease. **Annals of Clinical Psychiatry**, [S.l.], v.17, n.4, p.269-286, 2005.
- GOTTLIEB, M. G. V. *et al.* Envelhecimento e longevidade no Rio Grande do Sul: Um perfil histórico, étnico e de morbi-mortalidade dos idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v.14, n.2, p.365-380. 2011.
- GREENHALGH, T. **Como ler artigos científicos**: fundamentos da medicina baseada em evidências. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- GULLO, C.; PEREIRA, C. De volta à inquisição. **Revista Isto É**, [S.l.], p.128-130, 1998.
- HEALTH-EVIDENCE, C. A. **Developing an efficient search strategy using PICO**, 2009. Disponível em: <<http://www.healthevidence.org/practice-tools.aspx>>. Acesso em: 10 jan. 2014.
- HEMINGWAY, P.; BRERETON, N. **What's a systematic review**. London: Hayward Medical Communication, 2009. (What is series).
- HIGGINS, J. P. T. *et al.* **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. version 5.1.0. Up dated in march 2011. Disponível em: <<http://handbook.cochrane.org>>. Acesso em: 01 dez. 2017.
- HIGGINS, J., GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews of Interventions 4.2.5. In: **The Cochrane Library Issue 2**. Chichester, UK : John Wiley & Sons Ltd, 2005.
- HOUAISS, A.; VILLAR, M. S. **Dicionário houaiss da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Síntese de indicadores sociais**: uma análise das condições de vida da população brasileira. Brasília: IBGE, 2015
- IHL, R. *et al.* Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761[®] in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, [S.l.], v.26, p.1186-1194, 2014.

INNOVARE. **Os números do alzheimer no Brasil e no mundo**. Belo Horizonte, MG: innovare, 2018. Disponível em: <<http://www.innovarepesquisa.com.br/blog/os-numeros-alzheimer-brasil-e-mundo/>>. Acesso em: 21 nov. 2018.

JOLY, A. B. **Botânica**: introdução à taxonomia vegetal. 8.ed. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1987. p.198-200.

KLEIJNEN, J; KNIPSCHILD, P. Ginkgo biloba. **Lancet**, [S.l.], v.340, n.8828, p.1136-1139, 1992.

KLEIN, T. et al. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista Ciência Farmacológica Básica Aplicada**, [S.l.], v.30, n.3, p.241-248, 2009.

KRUGMAN, M. Evidence-based practice. **Journal of Nurses in Staff Development**, [S.l.], v.19, n.6, p.279-285, 2003.

KURZ, A.; VAN BAELEN, B. Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the Cochrane Collaboration. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, [S.l.], v.18, n.2, p.217-226, 2004.

LE BARS, P. L. et al. A placebo-controlled, double blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. **JAMA**, [S.l.], v.278, n.16, p.1327-1332, 1997.

LE BARS, P. L. *et al.* Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. **Neuropsychobiology**, [S.l.], v.45, n.1, p.19-26, 2002.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil**: nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda., 2000. 36p.

LORENZI, H.; SOUZA, H. M. de; TORRES, M. A. V.; BACHER, L. B. **Árvores exóticas no Brasil**: madeireiras, ornamentais e aromáticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda., 2000. 44p.

LUO Y, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb 761. **Proc Natl Acad Sci**, USA, v.99, n.19, p.12197-202, sep. 2002.

LUZ M. T. Cultura contemporânea e medicinas alternativas: novos paradigmas em saúde no fim do século XX. **Physis**, [S.l.], v.7, n.1, p.13-43, 1997.

MACIEL, M. A. M. et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, [S.l.], v.25, n.3, p.429-438, 2002.

MACLENNAN, K.M.; DARLINGTON, C.L.; SMITH, P.F. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. **Prog. Neurobiol.**, [S.l.], v.67, n.3, p.235-257, 2002.

MADIGAN, E.A. Evidence $\frac{3}{4}$ based practice in homehealth care: a springboard for discussion. **Home Health Care Nurse**, [S.l.], v.16, n.6, p.411-415, 1998.

- MAGAREY JM. Elements of a systematic review. **Int . J. Nurs. Practice**, [S.l.], v.7, p.376-82, 2001.
- MAHADY, G. B. Ginkgo biloba: a review of quality, safety and efficacy. **Nutritional in Clinical Care**, Washington, v.4, n.3, p.140, 2001.
- MAR, C.; BENT, S. An evidence-based review of the 10 most commonly used herbs. **West Journal of Medicine**, [S.l.], v.171, p.168–71, 1999.
- MARLIÉRE, L. D. P.; RIBEIRO A. Q.; BRANDÃO, M. G. L.; KLEIN, C. H.; ACURCIO F. A. **Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn.**, [S.l.], v.18, dez. 2008.
- MARMITT, D. J.; REMPEL, C.; GOETTERT, M. I., Silva, A. C. PMBO, C. N. F. . Revisão sistemática das plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde com potencial terapêutico cardiovascular. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, [S.l.], v.21, n.1, p.108-124, 2016.
- MARQUES, L.C, PETROVICK, P. R. Normatização da produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. In: SIMÕES, C.M.O; SCHENKEL, E.P; GOSMANN, G; MELLO, J.C.P; MENTZ, L.A; PETROVICK, P. R. (Orgs.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis, Porto Alegre: UFSC, UFRGS, 2003. p.261-300.
- MARTINS, E. R. et al. **Plantas Mediciniais**. Viçosa: UFV, 2000.
- MAURER, K.; IHL, R.; DIERKS, T.; FROLOCH, L. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract Egb 761 in dementia of the Alzheimer's type. **J Psychiat Res**, [S.l.], v.31, n.6, p.645-655, 1997.
- MAZZA, M.; CAPUANO, A.; BRIA, P.; MAZZA, S. Ginkgo biloba and donepezil: A comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. **European. J. Neurol**, [S.l.], v.13, n.9, p.981-985, 2006.
- MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E.; STILLWELL, S. B.; WILLIAMSON, K. M. Evidence-based practice. step by step: the seven steps of evidence-based practice. **American Journal of Nursing**, [S.l.], v.110, n.1, p.51-53, 2010.
- MELO, J. G.; MARTINS, J. D. G. R.; AMORIM, E. L. C. *et al.* Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf) e centela (*Centella asiatica* (L.) Urban). **Acta Botânica Brasileira**, São Paulo, v.21, n.1, mar. 2007.
- MOHER, D. et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Ann. Intern. Med.**, [S.l.], v.151, n.4, p.264–9. 2009.
- MORAES, M.E.A.; SANTANA, G.S.M. Aroeira-do-sertão: um candidato promissor para o tratamento de úlceras gástricas. **Funcap**, [S.l.], v.3, p.5-6, 2001.

MOULTON P. L., et al. The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers. **Physio Behav**, [S.l.], v.73, n.4, p. 659-665, 2001.

NAPRYEYENKO, O., BORZENKO, I. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Arzneimittelforschung**. [S.l.], v.57, n.1, p.4-11, 2007.

NETTO, E. M.; SHUQAIR, N. S. M. S. A.; BALBINO, E.; CARVALHO, A. Comentários sobre o registro de fitoterápicos. **Rev. Fitos**. [S.l.], v.1, n.3, p.9-17, 2006.

NÚCLEO DE AÇÕES E PESQUISA EM APOIO. **Guia do Usuário EndNote**. Belo Horizonte, MG: NUPAD, UFMG, 2019. Disponível em: <<https://www.medicina.ufmg.br/nupad/apostila.pdf>>. Acesso em: 28 maio 2019.

OH, S. M.; CHUNG, K. H. Estrogenic activities of Ginkgo biloba extracts. **Life Sciences**, [S.l.], v.74, p.1325-1335, 2004.

PAN, H. P. Progress in studies of pharmacological activities and clinical applications of preparations of dried leaf of Ginkgo biloba. **Zhongguo Zhong Yao Za Zhi**, [S.l.], v.30, n.2, p.93-6, 2005.

PERFEITO, J. P. S. **O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento**. 2012. 162 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

PETTICREW, M.; ROBERTS, H. **Systematic reviews in the social sciences: a practical guide**. Malden, MA: Blackwell, 2006.

PORTAL BRASIL. **Uso de plantas medicinais e fitoterápicos sobe 161%**. Brasília: MS, 2016. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2016/06/uso-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-sobe-161>>. Acesso em: 08 set. 2017.

RATES, S.M.K. Plants as source of drugs. **Toxicon, Amsterdam**, [S.l.], v.39, p.603-613, 2001.

RICHARDSON WS, WILSON MC, NISHIKAWA J, et al. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. **ACP. Journal Club**, [S.l.], v.123, n.12, nov./dec. 1995.

SANTOS C. M. C. **Revisão sistemática sobre tratamento tópico de lesões vegetantes malignas**. 2007. 112 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A.M.; NOBRE, M. R. C. The pico strategy for research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S.l.], v.15, n.3, p.508-511. 2007.

SCHARDT, C.; ADAMS, M. B.; OWENS, T. KEITZ, S.; FONTELO, PAUL. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, [S.l.], v.7, n 16, 2007.

SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C. M.O. et al. (Ed.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5.ed. Porto Alegre: Ed.UFSC, 2003. p.15-18.

SCHNEIDER, L.S.; DEKOSKY, S.T.; PARLOW, M.R.; TARIOT, P.N.; HOERR, R.; KIESER, M. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. **Current Alzheimer Research**, [S.l.], v.2, n.5, p.541-551, 2005.

SCHOLTYSSEK, H.; DAMERAU, W.; WESSEL, R.; SCHIMKE, I. Antioxidative activity of ginkgolides against superoxide in an aprotic environment. **Chem Biol Interact.**, [S.l.], v.106, n.3, p.183-190, 1997.

SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V.E. Medicinal plants, phytomedicines, and phytotherapy. In: _____. **Rational phytotherapy: a physician's guide to herbal medicine**. 4.ed. New York, Berlin: Springer, 2001. p.1-39.

SERRALVES. **Ginkgo biloba L.** Disponível em: <<http://serralves.ubiprism.pt/species/show/954>> Acesso em: 30 set. 2017.

SIERPINA, V. S.; WOLLSCHLAEGER, B.; BLUMENTHAL, M. Ginkgo biloba. **American Family Physician**, [S.l.], v.68, p.923-926, 2003.

SILVA, R. B. L. **A etnobotânica de plantas medicinais da comunidade quilombola de Curiaú, Macapá-ap.** Dissertação (Mestrado em Agronomia) - Pós-graduação em Agronomia, Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém, PA, 2002.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; SIMON, D. **O guia decepar chora de ervas: 40 receitas naturais para sua saúde perfeita.** Rio de Janeiro: Campus, 2001.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P. de; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5.ed. Florianópolis: UFSC, UFRGS, 2003. 1102p.

SINGH, B. et al. Biology and Chemistry of Ginkgo biloba. **Fitoterapia**, [S.l.], v.79, p.401-418, 2008.

SMITH, J. V.; LUO, Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. **Applied Microbiol and Biotechnology**, [S.l.], v.64, p.465-72, 2004.

SOLOMON P. R, ADAMS, F., SILVER, A. ZIMMER, J., DE VEAUX, R. Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. **JAMA**, [S.l.], v.288, n.7, p.835-840, 2002.

STONE, PW. Popping the (PICO) Question in Research and Evidence-Based Practice. **Applied Nursing Research**, [S.l.], v.16, n.2, p.197-198, 2002.

STROMGAARD, K.; NAKANISHI, K. Chemistry and biology of terpene trilactones from *Ginkgo biloba*. **Angewandte Chemie International Edition**, [S.l.], v.43, n.13, p.1640-1658, 2004.

TESKE, M.; MARGALY, A. **Compêndio de fitoterapia**. 2.ed. São Paulo: Herbarium, 1995. p.148-150.

TUROLLA M. S. R, NASCIMENTO E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v.42, n.2, p.289-306, 2006.

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. **Memória informação UFF**. Niteroi, RJ: UFF, 2019. Disponível em: <<http://www.memoria.uff.br/index.php/primeiros-tempos/30-uff/unidades-de-ensino/unidades-isoladas-de-niteroi>>. Acesso em: 28 maio 2019.

VALE, N.B. A farmacobotânica, ainda tem lugar na moderna anestesiologia? **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [S.l.], v.52, n.3, p.368-380, 2002

VAN BEEK, T.A. Chemical analysis of Ginkgo biloba leaves and extracts. **Journal Chromatogr. A.**, [S.l.], v.967, p.21-55, 2002.

VAN DONGEN M. C, VAN ROSSUM, E., KESSEL, A., SIELHORST, H, KNIPSCHILD F. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. **J. Clin. Epidemiol.**, [S.l.], v.56, n.4, p.367-76, 2003.

VELLAS, B., COLEY ,N., OUSSET, P. J. et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. **Lancet Neurol.**, [S.l.], v.11, n.10, p.851-9, 2012.

VILLAS BÔAS, G. K.; GADELHA, C. A. G. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.23, n.6, jun. 2007.

WEINMANN, Stefan.; ROLL, Stephanie.; SCHWARZBACH, Christoph.; VAUTH Christoph.; WILLICH, S. N. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. **BMC Geriatrics**, [S.l.], v.10, n.14, 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/14>>. Acesso em: 28 maio 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Folium Ginkgo. In: **WHO Monographs on Selected Medicinal Plants**. Geneva: WHO, 1999. p.154–167. v.1.

WINTHER K, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on cognitive function and blood pressure in elderly subjects. **Curr. Ther. Res. Clin. Exp.**, [S.l.], v.59, n.12, p.881-888, 1998.

YANCHEVA, S.; IHL, R.; NIKOLOVA, G.; PANAYOTOV, P.; SCHLAEFKE, S.; HOERR, R. Ginkgo biloba extract EGb 761, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomized, double-blind, exploratory trial. **Aging. Ment. Health.**, [S.l.], v.13, n.2, p.183-199, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Artigos que Compõem a Amostra da Pesquisa

n	ANO PUBLI-CAÇÃO	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA COMPLETA (TÍTULO, AUTORES, REVISTA)
1	1997	LE BARS, P.L.; KATZ, M.M.; BERMAN, N.; ITIL, T.M.; FREEDMAN, A.M.; SCHATZBERG, A.F. A placebo-controlled, double blind, randomized trial of an extract of <i>Ginkgo biloba</i> for dementia. JAMA , v.278, n.16, p. 1327-1332, 1997.
2	1997	MAURER, K.; IHL, R.; DIERKS, T.; FROLOCH, L. Clinical efficacy of <i>Ginkgo biloba</i> special extract Egb 761 in dementia of the Alzheimer's type. J Psychiat Res , v.31, n.6, p.645-655, 1997.
3	1998	BRAUTIGAM, M. R. H, BLOMMAERT, A, VERLEYE G, CASTERMANS, J., JANSEN STEUR ENH, KLEIJNEN, J. Treatment of age-related memory complaints with <i>Ginkgo biloba</i> extract: a randomized placebo-controlled study. Phytomedicine . v. 5, n., 6, p. 425-34, 1998.
4	1998	WINTHER K, et al. Effects of <i>Ginkgo biloba</i> extract on cognitive function and blood pressure in elderly subjects. Curr Ther Res Clin Exp .v.59, n.12, p. 881-8, 1998.
5	2001	MOULTON P. L, et al. The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers. Physio Behav . v.73, n.4, p. 659-65, 2001.
6	2002	SOLOMON P. R, ADAMS, F., SILVER, A. ZIMMER, J., DE VEAUX, R. Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. JAMA . v.288, n.7: p.835-840, 2002.
7	2002	LE BARS, PL.; VELASCO, F.M.; FERGUSON, J.M.; DESSAIN, E.C.; KIESER, M.; HOERR, R. – Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the <i>Ginkgo biloba</i> extract EGb 761 in Alzheimer's disease. Neuropsychobiology , v.45, n.1, p. 19-26, 2002.
8	2003	VAN DONGEN M. C, VAN ROSSUM, E., KESSEL, A., SIELHORST, H, KNIPSCHILD F. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. J Clin Epidemiol . v.56, n.4, p. 367-76, 2003.
9	2005	Schneider, L.S.; Dekosky, S.T.; Parlow, M.R.; Tariot, P.N.; Hoerr, R.; Kieser, M. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of two doses of <i>Ginkgo biloba</i> extract in dementia of the Alzheimer's type. Current Alzheimer Research , v.2, n. 5, p.541-551, 2005.
10	2005	ELSABAGH, S., HARTLEY, D. E., ALI, O., WILLIAMSON, E. M, FILE, S. E. et al. Differential cognitive effects of Ginkgo biloba after acute and chronic treatment in healthy young volunteers. Psychopharmacology (Berl). v.179, n.2,: p. 437-46, 2005.
11	2006	MAZZA, M.; CAPUANO, A.; BRIA, P.; MAZZA, S. <i>Ginkgo biloba</i> and donepezil: A comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. European J Neurol , v.13, n.9, p. 981-985, 2006.
12	2007	Napryeyenko, O., Borzenko, I. <i>Ginkgo biloba</i> special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Arzneimittelforschung . V.57, n.1, p.4-11, 2007.
13	2009	Yancheva, S.; Ihl, R.; Nikolova, G.; Panayotov, P.; Schlaefke, S.; Hoerr, R. Ginkgo biloba extract EGb 761, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomized, double-blind, exploratory trial. Aging Ment Health . v.13, n.2, p. 183-199, 2009.
14	2014	Ihl R , Bachinskaya N , Korczy A , Vakhapova V , Tribanek M , Hoerr R , et al . 2011a . Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 ® in dementia with neuropsychiatric features. A randomized controlled trial . Int J Geriatr Psychiatry v.26,: p.1186 – 1194, 2014.
15	2012	VELLAS, B., COLEY ,N., OUSSET, P. J. et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol . V.11, n.10, p.:851-9, 2012.

ANEXOS

ANEXOS A – Ginkgo biloba L. Modelo de BULA DO PACIENTE DISPONÍVEL NO SÍTIO ELETRÔNICO DA ANVISA

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Citar o nome comercial do medicamento.

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Nomenclatura botânica oficial: *Ginkgo biloba* L.

Nomenclatura popular: Ginkgo.

Família: Ginkgoaceae.

Parte da planta utilizada: Folhas.

APRESENTAÇÕES

Citar apresentações comercializadas, informando:

- a forma farmacêutica;
- a concentração do(s) princípio(s) ativo(s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso;
- a quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas, conforme o caso;
- a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável.

USO ORAL

USO ADULTO, USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS ou USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada (forma farmacêutica) contém:

Derivado vegetal (a empresa deve indicar o derivado vegetal aprovado no dossiê de registro do fitoterápico) de *Ginkgo biloba* L. XXX mg (padronizado em XXX

mg/unidade de medida ou XX% de ginkgoflavonóides (22% a 27%) expressos em quercetina, kaempferol e isorhamnetina e terpenolactonas (5% a 7%) expressos em ginkgolídeos A, B, C e bilobalídeo).

Equivalente a XXX mg de ginkgoflavonóides e terpenolactonas/unidade de medida ou unidade farmacotécnica do produto terminado.

Para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB.

Para formas farmacêuticas líquidas, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final.

Para medicamentos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/ml) e massa por gota (mg/gotas).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado para vertigens e zumbidos (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios, distúrbios circulatórios periféricos (câimbras) e insuficiência vascular cerebral (MILLS; BONES, 2000; 2005).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Este medicamento aumenta o fluxo sanguíneo, com consequente melhora de oferta de oxigênio para as células, protegendo os tecidos dos danos da falta de oxigênio (hipóxia), além de inibir a agregação plaquetária (GARCIA *et al.*, 1998; HOFFMAN, 2003).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

Deve ser usado cuidadosamente em pacientes com distúrbios de coagulação ou em uso de anticoagulantes e antiplaquetários.

Este medicamento deve ser suspenso pelo menos três dias antes de procedimentos cirúrgicos (GARCIA *et al.*, 1998; MILLS; BONES, 2005).

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula não devem fazer uso do produto.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas e em amamentação sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou se iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

A associação deste medicamento com anticoagulantes, antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e/ou agentes trombolíticos pode aumentar o risco de hemorragias (MICROMEDEX[®] 2.0, 2014).

Este medicamento pode diminuir a efetividade dos anticonvulsivantes e pode alterar os efeitos da insulina, aumentando a sua depuração (MICROMEDEX[®] 2.0, 2014).

Pode provocar mudanças no estado mental quando associado à buspirona ou ao *Hypericum perforatum* (MICROMEDEX[®] 2.0, 2014).

Pode potencializar o efeito dos inibidores da monoaminaoxidase e pode aumentar o risco dos efeitos colaterais da nifedipina (MICROMEDEX[®] 2.0, 2014).

Pode aumentar o risco de aparecimento da síndrome serotoninérgica quando associado aos inibidores da recaptção de serotonina e pode causar hipertensão em uso concomitante com os diuréticos tiazídicos (MICROMEDEX[®] 2.0, 2014).

A associação deste medicamento com omeprazol acarreta diminuição do nível sérico do omeprazol (YIN *et al.*, 2004).

A associação com trazodona pode trazer risco de sedação excessiva (GALLUZZI *et al.*, 2000).

O uso concomitante de ginkgo pode aumentar os riscos de eventos adversos causados pela risperidona, como, por exemplo, priapismo (LIN; CHU; TSAI, 2007).

A associação com papaverina pode acarretar potencialização de efeitos terapêuticos e adversos (SIKORA *et al.*, 1989).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Informe ao profissional de saúde todas as plantas medicinais, fitoterápicos e outros medicamentos que estiver tomando. Interações podem ocorrer entre medicamentos

e plantas medicinais e mesmo entre duas plantas medicinais administradas ao mesmo tempo.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Descrever os cuidados de conservação do medicamento.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descrever os cuidados específicos de conservação para medicamentos que uma vez abertos ou preparados para o uso sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original, incluindo uma das seguintes frases:

Após aberto, válido por _____ (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento)

Após preparo, manter _____ por _____ (indicando o cuidado de conservação e o tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento)

Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do medicamento, inclusive após a reconstituição e/ou diluição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

USO ORAL/USO INTERNO

Ingerir XXX (inserir a unidade de medida ou unidade farmacotécnica), de XXX em XXX horas, ou a critério médico. (A dose diária deve estar entre 26,4 e 64,8 mg de ginkgoflavonóides e 6,0 e 16,8 mg de terpenolactonas, e a empresa deve informar o valor rotulado da dose diária de seu medicamento, dentro dessa faixa, conforme aprovado no dossiê de registro) (EBADI, 2006; HOFFMAN, 2003).

Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do medicamento.

Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável. Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via, que não a oral, pode causar a perda do efeito esperado ou mesmo promover danos ao seu usuário. Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir:

- o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração;
- o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s);
- o volume final do medicamento preparado; e
- concentração do medicamento preparado.

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações:

- dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo;
- a dose inicial e de manutenção, quando aplicável;
- duração de tratamento;
- vias de administração;
- orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas;
- orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro;
- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais.

Para as formas farmacêuticas de liberação modificada expressar a dose liberada por unidade de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo.

Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. (para comprimidos revestidos, cápsulas e comprimidos de liberação modificada e outras que couber) ou **Este medicamento não deve ser cortado.** (para adesivos e outras que couber)

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Descrever a conduta necessária, caso haja esquecimento de administração (dose omitida), quando for o caso.

Orientar sobre a atitude adequada quando houver a possibilidade de síndrome de abstinência.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, dor de cabeça e reações alérgicas na pele (vermelhidão, inchaço e coceira) (GARCIA *et al.*, 1998). Também foram relatados enjoos, palpitações, hemorragias e queda de pressão arterial (BLUMENTHAL; BRINCKMANN; WOLLSCHLAEGER, 2003).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de superdosagem, suspender o uso e procurar orientação médica de imediato.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Informar a sigla “MS” mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (D.O.U.), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais.

Informar o nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil.

Informar o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro.

Inserir a expressão “Indústria Brasileira”, quando aplicável.

Informar o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Fabricado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase “Fabricado por” e inserindo a frase “Importado por:” antes dos dados da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase “Embalado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” ou “Importado por:”, conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro;

Informar, se descrito na embalagem do medicamento, o nome e endereço da empresa responsável pela comercialização do medicamento, citando a cidade e o

estado precedidos pela frase “Comercializado por” e incluindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

É facultativo incluir a logomarca da empresa farmacêutica titular do registro, bem como das empresas fabricantes e responsáveis pela embalagem e comercialização do medicamento, desde que não prejudiquem a presença das informações obrigatórias e estas empresas estejam devidamente identificadas nos dizeres legais.

Venda sob prescrição médica (para os medicamentos de venda sob prescrição médica);

Uso sob prescrição médica (para embalagens com destinação institucional);

Venda proibida ao comércio (para os medicamentos com destinação institucional).

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano) (informando a data de publicação da respectiva Bula Padrão no Bulário Eletrônico com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada)

Incluir símbolo da reciclagem de papel.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BLUMENTHAL; BRINCKMANN; WOLLSCHLAEGER, 2003

EBADI, M. *Pharmacodynamic basis of Herbal Medicine*. 2a ed. CRC Press. 2006. 699p. 46

GALLUZZI S, ZANETTI O, TRABUCCHI M, *et al*: Coma in a patient with Alzheimer’s disease taking low-dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(5):679-680.

GARCIA, AA. *et al*. *Fitoterapia. Vademécum de Prescripción*. Plantas Medicinales. 3ª ed. Barcelona; 1998.

HOFFMAN, D. *Medical Herbalism – The science and practice of herbal medicine*. 2003.

LIN YY, CHU SJ, & TSAI SH: Association between priapism and concurrent use of risperidone and Ginkgo biloba. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10):1289-1290.

MICROMEDEX, Disponível em: <http://www.library.ucsf.edu/db/ucaccessonly.html>. Acesso em 20/09/2007.

MILLS, S; BONES, K. *Principles and practice of phytotherapy – modern herbal medicine*, 2000.

MILLS, S; BONES, K. *The essential guide to herbal safety*, 2005.

SIKORA R, SOHN M, DEUTZ F-J, *et al*: Ginkgo biloba extract in the therapy of erectile dysfunction. *J Urol* 1989; 141:188.

YIN OQP, TOMLINSON B, WAYE MMY, *et al*. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics* 2004; 14(12):841-850.

ANEXO B - *Ginkgo biloba* L. Modelo de BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE
DISPONÍVEL NO SÍTIO ELETRÔNICO DA ANVISA

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Citar o nome comercial do medicamento.

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

Nomenclatura botânica oficial: *Ginkgo biloba* L.

Nomenclatura popular: Ginkgo.

Família: Ginkgoaceae.

Parte da planta utilizada: Folhas.

APRESENTAÇÕES

Citar apresentações comercializadas, informando:

- a forma farmacêutica;

- a concentração do(s) princípio(s) ativo(s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso;

- a quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas, conforme o caso;

- a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável.

USO ORAL

USO ADULTO, USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS ou USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada (forma farmacêutica) contém:

Derivado vegetal (a empresa deve indicar o derivado vegetal aprovado no dossiê de registro do fitoterápico) XXX de *Ginkgo biloba* L. XXX mg (padronizado em XXX

mg/unidade de medida ou XXX% de ginkgoflavonóides (22% a 27%) expressos em quercetina, kaempferol e isorhamnetina e terpenolactonas (5% a 7%) expressos em ginkgolídeos A, B, C e bilobalídeo).

Equivalente a XXX mg de ginkgoflavonóides e terpenolactonas/unidade de medida ou unidade farmacotécnica do produto terminado.

Para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB.

Para formas farmacêuticas líquidas, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final.

Para medicamentos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/ml) e massa por gota (mg/gotas).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para distúrbios das funções do Sistema Nervoso Central (SNC): vertigens e zumbidos (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios, distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente) e insuficiência vascular cerebral (MILLS; BONES, 2000; 2005).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

De 35 estudos realizados com *G. biloba*, incluindo 3.541 participantes, 33 encontraram efeitos positivos para o uso nas indicações: doença de Alzheimer, demência, zumbido, doença vascular periférica (claudicação intermitente), asma e depressão (BLUMENTHAL; BRINCKMANN; WOLLSCHLAEGER, 2003). Outros dois encontraram resultados negativos, um em demência (VAN DONGEN, 2000) e outro em zumbidos (DREW; DAVIES, 2001). Dezoito estudos envolvendo um total de 1.672 participantes embasaram a utilização de *G. biloba* no tratamento de demência decorrente de insuficiência cardiovascular ou Alzheimer. Desses dezoito estudos, cinco eram randomizados (R), duplo-cegos (DC), controlados por placebo (CP) e multicêntricos (MC), envolvendo 663 participantes; 11 eram R, DC e CP com um

total de 898 participantes; e dois eram estudos R, DC, CP, cruzados, envolvendo um total de 111 participantes, focando o tratamento de *G. biloba* para claudicação intermitente com resultados positivos (BLUMENTHAL; BRINCKMANN; WOLLSCHLAEGER, 2003).

Uma recente meta-análise avaliou 33 trabalhos sobre a eficácia e a tolerabilidade de *G. biloba* no comprometimento cognitivo e na demência. Foram incluídos ensaios duplo-cegos, controlados e randomizados realizados até junho de 2002. Em geral, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o *G. biloba* e o placebo no que diz respeito aos efeitos adversos. Quanto à eficácia, conclui-se que existem benefícios associados ao uso de *G. biloba* em doses inferiores a 200 mg/dia por 12 semanas ($p < 0,0001$) ou em doses superiores a 200 mg/dia por 24 semanas ($p = 0,02$). Parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor também apontam a superioridade do *G. biloba* em relação ao placebo nas duas faixas de dosagem (BIRKS; GRIMLEY; VAN DONGEN, 2002).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O extrato de *G. biloba* é constituído principalmente por ginkgoflavonóides (derivados da quercetina, kaempferol e isorhamnetina) e terpenolactonas (ginkgolídeos e bilobalídeos). Após a administração oral, os ginkgolídeos A, B e bilobalídeos possuem uma alta biodisponibilidade (98% a 100%; 79% a 93%; e 70%, respectivamente) (BLUMENTHAL; BRINCKMANN; WOLLSCHLAEGER, 2003). As suas meias-vidas de eliminação duram respectivamente 4,5 h; 10,6 h e 3,2 h. Esses compostos são excretados inalterados na urina em 70% de ginkgolídeo A, 50% de ginkgolídeo B e 30% de bilobalídeos (MILLS; BONES, 2000).

G. biloba promove o incremento do suprimento sanguíneo cerebral por meio da vasodilatação e redução da viscosidade sanguínea, além de reduzir a densidade dos radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos. Os ginkgolídeos, especialmente o ginkgolídeo B, inibem o Fator de Ativação Plaquetária (PAF), potencializando os parâmetros hemodinâmicos, como o aumento do fluxo sanguíneo, por meio da diminuição da viscosidade sanguínea e da agregação eritrocitária (GARCIA *et al.*, 1998; MICROMEDEX, 2007).

G. biloba reduz a progressão da demência, provavelmente por reduzir a infiltração de neutrófilos e a peroxidação lipídica (OTAMIRI; TAGESSON, 1989), aumentando o

fluxo sanguíneo (KOLTRINGER; EBER; LIND, 1989), antagonizando o PAF (WADA; ISHIGAKI; UEDA, 1988) e modificando o metabolismo neuronal (DEFEUDIS, 1991). A fração de flavonoides é responsável pelo aumento da inibição da recaptção de serotonina (AHLEMEYER; KRIEGELSTEIN, 1998), facilita a transmissão colinérgica e alfa-adrenérgica e estimula a recaptção de colina no hipocampo (BLUMENTHAL *et al.*, 1987). A ação neuroprotetora está relacionada com a inibição da síntese do óxido nítrico (CALAPAI; CRUPI; FIRENZUOLI, 2000).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

Pacientes com coagulopatias ou em uso de anticoagulantes e antiplaquetários devem ser cuidadosamente monitorados. O uso do medicamento deve ser suspenso pelo menos três dias antes de procedimentos cirúrgicos (GARCIA *et al.*, 1998; MILLS; BONES, 2005).

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula não devem fazer uso do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas e em amamentação sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A associação deste medicamento com anticoagulantes, antiplaquetários, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e/ou agentes trombolíticos pode aumentar o risco de hemorragias (MICROMEDEX[®] 2.0, 2014).

Este medicamento pode diminuir a efetividade dos anticonvulsivantes e pode alterar os efeitos da insulina, aumentando a sua depuração (MICROMEDEX[®] 2.0, 2014).

Pode provocar mudanças no estado mental quando associado à buspirona ou ao *Hypericum perforatum* (MICROMEDEX® 2.0, 2014).

Pode potencializar o efeito dos inibidores da monoaminaoxidase e pode aumentar o risco dos efeitos colaterais da nifedipina (MICROMEDEX® 2.0, 2014).

Pode aumentar o risco de aparecimento da síndrome serotoninérgica quando associado aos inibidores da recaptção de serotonina e pode causar hipertensão em uso concomitante com os diuréticos tiazídicos (MICROMEDEX® 2.0, 2014).

A associação deste medicamento com omeprazol pode acarretar diminuição de nível sérico do omeprazol (YIN *et al.*, 2004).

A associação com trazodona pode trazer risco de sedação excessiva (GALLUZZI *et al.*, 2000).

O uso concomitante de *G. biloba* pode aumentar os riscos de eventos adversos causados pela risperidona, como, por exemplo, priapismo (LIN; CHU; TSAI, 2007).

A associação com papaverina pode acarretar potencialização de efeitos terapêuticos e adversos (SIKORA *et al.*, 1989).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Descrever os cuidados específicos para o armazenamento do medicamento e informar o prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação, aprovado no registro, citando o número de meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descrever os cuidados específicos de conservação para medicamentos que uma vez abertos ou preparados para o uso sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original, incluindo uma das seguintes frases, em negrito:

Após aberto, válido por _____ (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento)

Após preparo, manter _____ por _____ (indicando o cuidado de conservação e o

tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento).

Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do medicamento, inclusive após a reconstituição e/ou diluição.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ingerir XXX (inserir a unidade de medida ou unidade farmacotécnica), de XXX em XXX horas, ou a critério médico. (A dose diária deve estar entre 26,4 e 64,8 mg de ginkgoflavonóides e 6,0 e 16,8 mg de terpenolactonas, e a empresa deve informar o valor rotulado da dose diária de seu medicamento, dentro dessa faixa, conforme aprovado no dossiê de registro) (EBADI, 2006; HOFFMAN, 2003).

Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do medicamento.

Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.
Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via, que não a oral, pode causar a perda do efeito esperado ou mesmo promover danos ao seu usuário.

Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir:

- o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração;
- o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s);
- o volume final do medicamento preparado; e
- concentração do medicamento preparado.

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações:

- dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao

tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo;

- a dose inicial e de manutenção, quando aplicável;

- duração de tratamento;

- vias de administração;

- orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas;

- orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro;

- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais.

Para as formas farmacêuticas de liberação modificada expressar a dose liberada por unidade de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo.

Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. (para comprimidos revestidos, cápsulas e comprimidos de liberação modificada e outras que couber) ou **Este medicamento não deve ser cortado.** (para adesivos e outras que couber)

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer distúrbios gastrointestinais, cefaleias e reações alérgicas cutâneas (hiperemia, edema e prurido) (GARCIA *et al.*, 1998). Também foram relatados enjoos, palpitações, hemorragias e hipotensão (BLUMENTHAL *et al.*, 1987). Casos de hemorragia subaracnoide, hematoma subdural, hemorragia intracerebral, hematoma subfrênico, hemorragia vítrea e sangramento pós-operatório foram relatados em pacientes que faziam uso de *G. biloba* isoladamente (BENJAMIN *et al.*, 2001; FESSENDEN; WITTENBORN; CLARKE, 2001; HAUSER; GAYOWSKI; SINGH, 2002; MICROMEDEX, 2014; ROWIN; LEWIS, 1996; VALE, 1998).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www._____](http://www.notivisa.gov.br), ou para a Vigilância

Sanitária Estadual ou Municipal. (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, suspender o uso e procurar orientação médica de imediato.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Informar a sigla “MS” mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (D.O.U.), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais.

Informar o nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil.

Informar o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro.

Inserir a expressão “Indústria Brasileira”, quando aplicável.

Informar o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Fabricado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase “Fabricado por” e inserindo a frase “Importado por:” antes dos dados da empresa titular do registro.

Informar o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase

“Embalado por:” e inserindo a frase “Registrado por:” ou “Importado por:”, conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro;

Informar, se descrito na embalagem do medicamento, o nome e endereço da empresa responsável pela comercialização do medicamento, citando a cidade e o estado precedidos pela frase “Comercializado por” e incluindo a frase “Registrado por:” antes dos dados da detentora do registro.

É facultativo incluir a logomarca da empresa farmacêutica titular do registro, bem como das empresas fabricantes e responsáveis pela embalagem e comercialização do medicamento, desde que não prejudiquem a presença das informações obrigatórias e estas empresas estejam devidamente identificadas nos dizeres legais.

Venda sob prescrição médica (para os medicamentos de venda sob prescrição médica);

Uso sob prescrição médica (para embalagens com destinação institucional);

Venda proibida ao comércio (para os medicamentos com destinação institucional).

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano) (informando a data de publicação da respectiva Bula Padrão no Bulário Eletrônico com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada)

Incluir símbolo da reciclagem de papel.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLEMEYER, B; KRIEGELSTEIN, J. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract. *American Chemical Society*, 1998: 210-20.

BENJAMIN, J; MUIR, T; BRIGGS K *et al.* A case of cerebral haemorrhage-can *Ginkgo biloba* be implicated? *Postgrad Med J* 2001; 77(904):112-3.

BIRKS, J; GRIMLEY, EJ; VAN DONGEN, M. *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia [Cochrane Review]. Oxford. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002.

BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A, *et al.* (eds.). *The complete German Commission E Monographs – Therapeutic guide to herbal medicines*. Austin, TX: American Botanical Council; Boston: Integrative Medicine Communication; 1987.

BLUMENTHAL; BRINCKMANN; WOLLSCHLAEGER, 2003.

CALAPAI, G; CRUPI, A, FIRENZUOLI, F. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract in brain ischemia are mediated by inhibition of nitric oxide synthesis. *Life Sciences*. 2000; 67:2673-83.

- DEFEUDIS, FG. *Ginkgo biloba extract (EGb 761): Pharmacological activities and clinical applications*. Editions Scientifiques Elsevier, Paris, France, 1991: 68-73.
- DREW, S; DAVIES, E. Effectiveness of *Ginkgo biloba* in treating tinnitus: double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ*. 2001 Jan 13; 322 (7278):73.
- EBADI, M. *Pharmacodynamic basis of Herbal Medicine*. 2a ed. CRC Press. 2006. 699p. 46
- FESSENDEN, JM; WITTENBORN, W; CLARKE, L. *Ginkgo biloba*: A case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg*. 2001; 67(1): 33-5.
- GALLUZZI S, ZANETTI O, TRABUCCHI M, et al: Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low-dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(5):679-680.
- GARCIA, AA. et al. *Fitoterapia. Vademécum de Prescripción*. Plantas Medicinales. 3ª ed. Barcelona; 1998.
- HAUSER, D; GAYOWSKI, T; SINGH, N. Bleeding complications precipitated by unrecognized *Ginkgo biloba* use after liver transplantation. *Transpl Int*. 2002; 15(7): 377-9.
- HOFFMAN, D. *Medical Herbalism – The science and practice of herbal medicine*. 2003.
- KOLTRINGER, P; EBER, O; LIND, P. Mikrozirkulation und viskoelastizität des vollblutes unter *Ginkgo biloba* extract. Eine plazebokontrollierte, randomisierte Doppelblind-Studie. *Perfusion*. 1989; 1:28-30.
- LIN YY, CHU SJ, & TSAI SH: Association between priapism and concurrent use of risperidone and *Ginkgo biloba*. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10):1289-1290.
- MICROMEDEX® versão 2.0. Disponível em: <http://http://www.micromedexsolutions.com>. Acesso em 18/08/20014.
- MILLS, S; BONES, K. *Principles and practice of phytotherapy – modern herbal medicine*, 2000.
- MILLS, S; BONES, K. *The essential guide to herbal safety*, 2005.
- OTAMIRI, T; TAGESSON, C. *Ginkgo biloba* extract prevents mucosa damage associated with small intestinal ischemia. *Scand J Gastroenterol*. 1989; 24(06):666-70.
- ROWIN, J; LEWIS, SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion (letter). *Neurology*. 1996; 46(6):1775-6.

SIKORA R, SOHN M, DEUTZ F-J, et al: Ginkgo biloba extract in the therapy of erectile dysfunction. *J Urol* 1989; 141:188.

VALE, S. Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *Lancet*. 1998; 352(9121):36.

VAN DONGEN, M. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48 (10):1183-94.

WADA, K; ISHIGAKI, K; UEDA, K. Studies on the constitution of edible and medicinal plants. *Chem Pharm Bull* 1988; 36 (5): 1779-82.

YIN OQP, TOMLINSON B, WAYE MMY, et al: Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics* 2004; 14(12):841-850.

ANEXO C – Check list do PRISMA

Quadro 1. Itens do checklist a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou meta-análise

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registo	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.	
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I^2) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	