

Joana Raquel Paiva Lourenço Pereira

# *Ginkgo biloba* : Aplicações Terapêuticas e Produtos no Mercado

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Teresa Pereira Marques Baptista, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MONOGRAFIA DE ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO

**GINKGO BILOBA: APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E  
PRODUTOS NO MERCADO**

COIMBRA, SETEMBRO DE 2013

**O Tutor,**

---

(Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Teresa Pereira Marques Baptista)

**O aluno,**

---

(Joana Raquel Paiva Lourenço Pereira)

Eu, Joana Raquel Paiva Lourenço Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008009972, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia de Acompanhamento Farmacêutico apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, quero agradecer à Prof.<sup>a</sup> Doutora Teresa Pereira Baptista pela orientação e apoio durante a elaboração desta monografia.

A todos os meus amigos que, de uma maneira ou outra me ajudaram a elaborar esta monografia, queria deixar um especial agradecimento, em especial à Inês Bатуca, pela paciência.

Por fim, queria agradecer aos meus pais e irmã pela compreensão e apoio incondicional. De facto, não tenho palavras suficientes para exprimir o meu agradecimento pelo que fizeram por mim ao longo de todo o meu percurso académico.

## **Abreviaturas**

BHE – Barreira Hemato-encefálica

ESCOP – *European Scientific Cooperative On Phytotherapy*

GABA – Ácido- $\gamma$ -aminobutírico

IP – Inibidores da Protease

LDL – *Low Density Lipoprotein*

MTC – Medicina Tradicional Chinesa

PAF – *Platelet activating Factor*

ROS – *Reactive oxygen species*

SNC – Sistema Nervoso Central

## Índice

<b>Agradecimentos.....</b>	<b>3</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Caracterização do <i>Ginkgo biloba</i> .....</b>	<b>2</b>
<b>3. O <i>Ginkgo biloba</i> na Medicina Tradicional Chinesa (MTC).....</b>	<b>3</b>
<b>4. Aspetos Regulamentares e Organizações Europeias.....</b>	<b>4</b>
<b>5. Obtenção e Composição do Extrato EGb761®.....</b>	<b>5</b>
<b>6. Ações fisiológicas dos Componentes e Aplicações Terapêuticas .....</b>	<b>6</b>
<b>6.1. Doença de Alzheimer .....</b>	<b>7</b>
<b>6.2. Efeito Nootrópico .....</b>	<b>10</b>
<b>6.3. Efeito Protetor da Retina – Terapia Complementar no Glaucoma .....</b>	<b>12</b>
<b>6.4. Outras Aplicações Terapêuticas.....</b>	<b>13</b>
<b>7. Ações Toxicológicas, Contra-indicações e Interações.....</b>	<b>15</b>
<b>8. Dose recomendada .....</b>	<b>17</b>
<b>9. Produtos no mercado.....</b>	<b>18</b>
<b>9.1. Medicamentos .....</b>	<b>18</b>
<b>9.2. Suplementos Alimentares.....</b>	<b>18</b>
<b>10. O Papel do Farmacêutico .....</b>	<b>22</b>
<b>11. Considerações Finais .....</b>	<b>23</b>
<b>12. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>25</b>

## **I. Introdução**

O *Ginkgo biloba* é uma planta com uma longa história de utilização na Medicina Tradicional Chinesa e tem como principais ações terapêuticas o aumento das capacidades cognitivas e de concentração. Hoje em dia, a proliferação de produtos à base desta planta no mercado mundial é visível, bem como o aumento da sua procura. Na verdade, este é um cenário compreensível uma vez que a população mundial se encontra cada vez mais envelhecida e as indicações terapêuticas do extrato desta planta se relacionam, no geral, com patologias associadas a uma idade mais avançada. Esta procura massiva de produtos à base de plantas, incluindo o *Ginkgo biloba*, também pode ser explicada pelo crescente interesse por parte da população em procurar, nas plantas medicinais, uma alternativa aos medicamentos convencionais, derivados de síntese química, partindo muitas vezes do pressuposto que, da ação de uma planta no organismo, não poderão advir efeitos nocivos, dada a sua origem natural.

Do complexo extrato do *Ginkgo biloba* fazem parte moléculas com eficácia comprovada por estudos *in vitro* e alguns estudos *in vivo*, apesar do mecanismo de ação de alguns dos seus componentes não ser totalmente conhecido. No entanto, existe alguma controvérsia em torno da eficácia do extrato desta planta na sua principal indicação terapêutica, demência suave a moderada, já que existem estudos científicos que concluem que o seu efeito *in vivo* não é detetável.

O objetivo principal desta monografia é fazer um estudo aprofundado o suficiente para que produtos que contenham ginkgo possam ser cedidos nas melhores condições, maximizando os efeitos desejáveis e minimizando possíveis efeitos adversos. Para isso, basear-me-ei em alguns artigos científicos que se referem às principais ações farmacológicas e eficácia desta planta. Irei também abordar informações relevantes, no âmbito da segurança do ginkgo, nomeadamente ações toxicológicas e possíveis interações. Finalmente, referir-me-ei aos principais produtos existentes no mercado contendo extrato de ginkgo e às respetivas aplicações terapêuticas.

## **2. Caracterização do *Ginkgo biloba***

O *Ginkgo biloba*, popularmente designado por Nogueira-do-Japão é uma planta originária da China mas que também ocorre na Coreia e no Japão. É um membro primitivo da família das gimnospérmicas e faz parte da milenar Medicina Tradicional Chinesa, que a menciona desde há centenas de anos atrás. É considerado um fóssil vivo por ser similar a fósseis que se

estimam do período Jurássico, há 270 milhões de anos e é, atualmente, a única espécie existente do género *Ginkgo*. Na verdade, a comunidade científica aponta no sentido de que esta, seja a árvore viva mais antiga do planeta.

Esta espécie foi considerada extinta durante muito tempo, até ser redescoberta numa província da China e, a partir desse momento protegida e plantada em grande escala, difundindo-se pelos diferentes continentes. É uma árvore sagrada no Oriente, frequentemente encontrada em jardins de templos, santuários e castelos por motivos ornamentais e de veneração, por simbolizar protecção e vida. Uma árvore *Ginkgo biloba* pode sobreviver durante muitos anos, havendo exemplares com cerca de 2500 anos, dado que desenvolveu mecanismos de resistência intrínsecos que a protege de doenças, insetos e fungos. É uma árvore de grandes dimensões, tendo em média entre vinte e trinta metros de altura, podendo atingir cerca de cinquenta metros.

É uma planta dióica, ou seja, as flores do sexo feminino e masculino encontram-se em indivíduos diferentes. As suas folhas têm forma de leque e uma fenda na parte superior, tornando-as bilobadas, característica que deu origem a parte do nome à planta. Os frutos, com forma oval, não são comestíveis, ao contrário da semente, em forma de noz, que contém. Os exemplares femininos exalam um cheiro desagradável na altura da frutificação, a manteiga rançosa, devido à presença de ésteres do ácido butírico nos frutos.

Esta planta cresce na maior parte dos solos, desde que bem drenados. É tolerante à salinidade, pH, poluição e défice hídrico, mas prefere ambientes com boa luminosidade. O seu crescimento é lento e imprevisível, já que existem períodos durante os quais não há crescimento, não sendo explicáveis por falta de água ou nutrientes.<sup>1,2,3</sup>

### **3. O *Ginkgo biloba* na Medicina Tradicional Chinesa (MTC)**

As evidências da utilização histórica do ginkgo na MTC não são muito numerosas. Existem registos da sua utilização no tratamento de problemas gastrointestinais por via oral, nomeadamente em situações de diarreia, dos séculos XV e XVI. Era também utilizado no tratamento dos membros mais velhos das famílias reais com sinais de senilidade, como descrito em *Chinese Materia Medica*, de Pen Tsau Ching em 1578. As suas folhas eram descritas como tónicos cardíacos e pulmonares, sendo também utilizadas no tratamento tópico de feridas.

Apesar de hoje o fármaco ser considerado a folha, na MTC eram muitas vezes o fruto e a semente as partes da planta utilizadas para fins médicos. De facto, ainda hoje a semente de

ginkgo é utilizada na cozinha chinesa, cozida ou grelhada, apesar de ser tóxica em elevadas quantidades, presumivelmente devido ao seu conteúdo em ginkgotoxina (4-O-metilpiridoxina) que tem capacidade de inibir a síntese de GABA, sendo um agente convulsivo, e que irei abordar posteriormente.

Apenas em 1977 o uso do extrato das folhas de ginkgo se tornou oficial na China, ao integrar a “Pharmacopoeia of the People’s Republic of China”, onde é descrito para utilização no tratamento de disfunções cardíacas e pulmonares. Na sequência das aplicações terapêuticas do extrato na medicina ocidental, ele é atualmente utilizado na medicina chinesa no tratamento da hipercolesterolemia, hipertensão arterial, doença arterial coronária, disfunções do foro cerebrovascular entre outras patologias.<sup>1,2,4</sup>

#### **4. Aspetos Regulamentares e Organizações Europeias**

A Comissão Europeia é um conselho consultivo que elabora monografias que avaliam a segurança e eficácia de substâncias de origem vegetal utilizadas na terapêutica. A monografia do ginkgo inclui a caracterização do extrato, dados sobre toxicologia e farmacocinética e as propriedades farmacológicas. Inclui também informação sobre os usos da planta, contra-indicações, efeitos indesejáveis, dosagem e outras informações de relevo para a sua utilização na prática clínica.

Com base no elevado número de publicações e estudos científicos realizados sobre a farmacologia do extrato padronizado da folha de *Ginkgo biloba* (EGb761®), este conselho científico associou ao extrato as seguintes atividades farmacológicas:

- Aumento da tolerância à hipoxia, com especial relevância no tecido cerebral;
- Redução do edema pós-traumático cerebral;
- Redução de lesões ou edema a nível da retina;
- Efeito neuroprotetor, através da inibição do Fator de Ativação Plaquetária (PAF);
- Atividade anti-radicaes livres;
- Aumento das capacidades cognitivas e ajuda na compensação de problemas relacionados com o equilíbrio, ao atuar na microcirculação;
- Ação positiva a nível das propriedades reológicas do sangue;
- Inibição da redução dos colinoreceptores e adrenoreceptores muscarínicos e estimulação da recaptção de colina no hipocampo;

Com base nestas ações farmacológicas estabelecidas experimentalmente, a Comissão Europeia aprovou o uso deste extrato no tratamento sintomático da síndrome demencial, cujos

principais sintomas sejam défice de memória, perturbações a nível da concentração, depressão, tonturas, vertigens e cefaleias. Também aprovou o seu uso na claudicação intermitente, vertigens e em acufenos (*tinnitus* ou zumbidos).<sup>5</sup>

A ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy), organização que representa as associações de plantas medicinais europeias e a fitoterapia, tem como principais objectivos contribuir para o estatuto científico das plantas medicinais e harmonizar aspectos regulamentares a nível europeu. À semelhança da Comissão E alemã, esta organização também elabora monografias sobre as aplicações terapêuticas das plantas medicinais tendo por base estudos científicos e resultados obtidos nos vários países da Europa. Relativamente à monografia do ginkgo, a ESCOP indica-a para o tratamento de sintomas associados à insuficiência vascular cerebral ou periférica, em vertigens, acufenos, claudicação intermitente, perturbações de memória e demência.<sup>3,6</sup>

## **5. Obtenção e Composição do Extrato EGb761®**

Apesar da origem asiática do ginkgo, o primeiro extrato das folhas foi introduzido em 1965 pela firma Dr. Willmar Schwabe na Alemanha, sob o nome comercial Tebonin®, nas formas farmacêuticas de gotas e drageias, na sequência de estudos que demonstravam uma marcada atividade vasodilatadora. Posteriormente, a empresa Schwabe em colaboração com a indústria francesa Beaufour-Ipsen, desenvolveu um extrato padronizado, mais concentrado e purificado, ao qual chamou EGb761® e lançou-o no mercado sob o nome comercial de Tebonin Forte® e Tanakan®. Este foi o primeiro extrato da planta a aparecer, e que ainda hoje subsiste, sendo comercializado em mais de 70 países registado sob diferentes nomes comerciais. A investigação científica sobre esta planta, que teve início há cerca de 50 anos, não teve em consideração as suas aplicações na MTC, baseando-se exclusivamente em evidências científicas e investigação de ordem farmacológica e fisiológica, levadas a cabo por procedimentos clínicos da medicina convencional.

Segundo a Comissão E, o extrato padronizado de ginkgo, EGb761®, obtém-se a partir de folhas verdes secas submetidas a um processo de extração com uma mistura de acetona/água, seguindo-se os passos relativos à purificação. O extrato é caracterizado por ter entre 22% a 27% de heterósidos de flavonóides, expressos em glucósidos de flavonas (quercetina, campferol e isorramnetina), determinados por HPLC; 5,0% a 7,0% de lactonas terpénicas, das quais 2,8% a 3,4% são ginkgólidos A, B e C, e 2,6% a 3,2% são bilobalidos, e

deverá ter menos de 5ppm de ácidos ginkgólidos (ácidos anarcárdicos), devido às suas propriedades alergénicas. O rácio fármaco/extrato é 35-67:1, em média 50:1.

O extrato de ginkgo é bastante complexo e nele já foram identificadas cerca de 40 estruturas diferentes de flavonóides, como catequinas, dehidrocatequinas, flavonas, biflavonas, flavonóis e ésteres cumarínicos de flavonóides. As proantocianidinas, os mono-, di- e triglucósidos dos flavonóis quercetina, campferol e isorramnetina estão presentes numa concentração significativa no extrato e, possivelmente, são responsáveis pela sua atividade anti-radicalar. Existem estudos que indicam que estes compostos também podem influenciar a permeabilidade membranar das células e a actividade enzimática.

O extrato também contém ácidos orgânicos, que representam cerca de cinco a dez por cento do EGb761®. Desta categoria fazem parte o ácido vanílico, o ácido 4-hidroxibenzoico, o ácido protocatéquico, o ácido chiquímico e o ácido 6-hidroxiquinurénico que, em conjunto, conferem propriedades ácidas à planta, que são importantes para o mecanismo de defesa perante os insetos e fungos e pelo aumento da solubilidade dos constituintes deste extracto, na água. De facto, alguns dos constituintes do extrato, como os terpenos e alguns flavonóides, são, de *per si*, insolúveis em água, solubilizando-se, no entanto, quando inseridos numa matriz química com as características do extrato EGb761®, facto que é determinante para a ocorrência da ação terapêutica. As substâncias terpénicas, nomeadamente os ginkgólidos (diterpenos) e os bilobalidos (sesquiterpenos) encontram-se presentes nas raízes e folhas. Estas substâncias são constituídas por três funções lactona e um núcleo tetrafurânico com um radical *terc*-butil, único no reino vegetal. Estas lactonas terpénicas são moléculas complexas às quais têm sido atribuídas muitas das propriedades do *Ginkgo biloba*, nomeadamente a sua capacidade neuromoduladora. Desde que foram descobertos em 1932, estes compostos têm suscitado elevado interesse, o qual se reflete na imensa bibliografia que se pode encontrar relativa à planta e constituintes do seu extrato. É importante referir que estes compostos não foram ainda encontrados noutra planta.<sup>1, 2, 4, 5, 7</sup>

## **6. Ações fisiológicas dos Componentes e Aplicações Terapêuticas**

O extrato EGb761® tem sido extensivamente abordado em todo o tipo de estudos. Muitos referem ações fisiológicas já conhecidas mas cujos resultados de efetividade *in vivo* não são concordantes, como é o caso da demência, enquanto outros pesquisam novas ações fisiológicas, que podem conduzir a novas aplicações terapêuticas. No entanto, muito falta saber sobre quais os compostos do EGb761® que exercem uma determinada atividade

fisiológica, e a ação dos seus constituintes no Sistema Nervoso Central (SNC) ainda não é totalmente compreendida.

Os compostos maioritários do extrato são os flavonóides, que se pensa não serem capazes de penetrar a barreira hemato-encefálica (BHE), ou não o serem em quantidades suficientes para exercer algum tipo de efeito fisiológico no SNC, e os terpenos, cujo carácter lipofílico torna possível a penetração na BHE, validando a hipótese de que estes compostos são parcialmente responsáveis pelo efeito do extrato do ginkgo no SNC.

Irei referir-me a algumas aplicações terapêuticas mais profundamente, como a Doença de Alzheimer, devido ao elevado número de estudos que existem, normalmente com resultados controversos e ao seu efeito nootrópico e efeito protetor da retina, por serem os que apresentam mais evidências científicas.

### **6.1. Doença de Alzheimer**

Muitos dos estudos realizados a nível das aplicações terapêuticas do extrato estandarizado das folhas do ginkgo recaem sobre a sua potencial aplicação no tratamento da Doença de Alzheimer. De facto, muitos estudos pré-clínicos provam a existência de efeitos neuroprotetores e suportam a ideia de que este extrato pode ser eficaz na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Atualmente, para o tratamento desta doença estão disponíveis inibidores da acetilcolinesterase como o donepezilo, a galantamina e a rivastigmina que, por não serem totalmente eficazes, deixam espaço e criam a necessidade de um fármaco que os substitua ou complemente, e seja eficaz, seguro e barato. É neste contexto que se enquadra o *Ginkgo biloba* que, apesar dos vários ensaios clínicos de que fez parte e dos resultados positivos que tem vindo a demonstrar em ensaios pré-clínicos, continua a não ter um papel claro no tratamento da demência.

A doença de Alzheimer é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns e caracteriza-se pela perda progressiva das capacidades cognitivas e memória. São conhecidos vários aspetos que caracterizam, a um nível molecular, esta doença, nomeadamente a existência de emaranhados intracelulares de fibrilhas neuronais, a existência de um défice colinérgico e a perda de neurónios em zonas do cérebro intimamente relacionadas com a memória e cognição. Mais recentemente descobriu-se que existe deposição extracelular de uma proteína, o peptídeo  $\beta$ -amilóide. Relativamente aos possíveis processos fisiopatológicos envolvidos no aparecimento desta doença, podem-se enumerar o stress oxidativo, processos inflamatórios, excitotoxicidade e processos apoptóticos a nível

neuronal. Neste sentido, vários foram os fármacos propostos para a prevenção e tratamento da doença de Alzheimer, nomeadamente agentes anti-oxidantes, fármacos anti-inflamatórios, agentes colinérgicos, antagonistas dos canais de cálcio ou fatores neurotróficos. No entanto, nenhuma destas alternativas provou ter um efeito terapêutico eficaz. É neste âmbito que surge o interesse pelo extrato de ginkgo na prevenção e tratamento desta patologia dada a sua, já cientificamente provada, potencialidade farmacológica em vários dos processos que se pensa estarem envolvidos na patogénese da doença. Na verdade, o extrato padronizado das folhas de *Ginkgo biloba* demonstrou várias ações farmacológicas de interesse relacionadas com o seu mecanismo de neuroprotecção, nomeadamente atividade anti-apoptótica, anti-inflamatória e propriedades inibidoras da amiloidogénese e agregação  $\beta$ -amilóide, as quais irei resumir posteriormente. O EGb761® demonstrou também atividade anti-oxidante e efeitos protetores a nível mitocondrial, aos quais me referirei no ponto **6.2. Efeito Nootrópico.**<sup>4,8</sup>

- **Atividade Anti-apoptótica**

O processo da apoptose tem sido relacionado com a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, à semelhança de outras doenças neurodegenerativas. Estudos científicos demonstram que o extrato EGb761® atua sinergicamente em várias vias de sinalização celular envolvidas na apoptose. São os flavonóides que se pensa serem os constituintes com maior responsabilidade na atividade anti-apoptótica, não apenas pela sua atividade anti-radical, que previne a apoptose celular induzida por agentes oxidantes, mas também através da modulação de proteínas específicas intimamente relacionadas com cascatas de sinalização intracelular que regulam a apoptose. No entanto, também os terpenos podem contribuir para a atividade anti-apoptose do extrato já que vários estudos mostram que o bilobalido e o ginkgólido B e J têm capacidade de atenuar processos apoptóticos e reverter os efeitos danosos em neurónios submetidos a condições que levam à ativação destas cascatas de sinalização intracelular. Foi demonstrado que, tanto o bilobalido, como os ginkgólidos têm capacidade de inibir a apoptose a nível neuronal numa fase muito inicial do processo, atenuando o aumento da concentração de proteínas envolvidas na cascata de sinalização da apoptose.<sup>8</sup>

- **Atividade Anti-inflamatória**

Também a inflamação é um processo que se pensa estar envolvido na patologia da Doença de Alzheimer, já que foi demonstrado que em cérebros de doentes com esta patologia são encontradas concentrações anormalmente altas de mediadores inflamatórios, como as citocinas. Ao extrato de ginkgo foram atribuídas ações anti-inflamatórias, que se pensa serem desempenhadas sinergicamente pelos flavonóides e ginkgólidos que o constituem. A ação anti-inflamatória do extrato pode estar associada à sua capacidade de antagonizar o Fator de Ativação Plaquetar (Platelet Activating Factor - PAF), a qual resumirei na secção **6.2. Efeito Nootrópico**. Vários estudos provam o importante papel do PAF no processo inflamatório e demonstram, por exemplo, a sua capacidade em regular citocinas em processos inflamatórios e na estimulação da síntese de leucotrienos, mediador pró-inflamatório, quando administrado por via intracerebral. Além de antagonizar o PAF, o bilobalido tem também ação inibitória direta sobre alguns mediadores inflamatórios. Por sua vez, os flavonóides têm capacidade de inibir a lipo-oxigenase, enzima envolvida na formação dos leucotrienos.<sup>4, 7, 8</sup>

- **Efeitos protetores contra a amiloidogénese e agregação  $\beta$ -amilóide**

A deposição de placas  $\beta$ -amilóides é um mecanismo que se pensa muito importante na fisiopatologia da Doença de Alzheimer. Consiste na produção e acumulação de peptídeos  $\beta$ -amilóides que provêm de uma clivagem proteolítica anormal da proteína precursora amilóide. A acumulação destas placas proteicas, que se pensa serem neurotóxicas, leva a alterações do funcionamento com conseqüente morte neuronal. Estes acontecimentos conduzem à diminuição do número de sinapses no córtex cerebral e zonas sub-corticais, provocando atrofia destas áreas. Alguns estudos demonstram que o EGb761® inibe a produção de peptídeos  $\beta$ -amilóides através da diminuição dos níveis de colesterol no sangue, já que níveis elevados de colesterol circulante podem afectar o processamento da proteína precursora amilóide. Outros apontam que a capacidade do extrato de ginkgo em quelar ferro pode estar relacionada com a inibição das fibrilhas  $\beta$ -amilóides, já que ao ligarem-se a estes peptídeos, os constituintes do extrato de ginkgo podem provocar alterações estruturais nos mesmos, inativando-os.<sup>4, 8, 9</sup>

Apesar dos numerosos estudos que a comunidade científica tem vindo a desenvolver e dos resultados pré-clínicos que sugerem resultados positivos no sentido da prevenção e tratamento da Doença de Alzheimer, a sua relevância na prática clínica permanece indeterminada. Apesar de alguns estudos demonstrarem que o extrato de ginkgo pode ter

efeitos positivos a nível da demência leve a moderada, uma grande parte dos estudos conclui que o efeito deste extrato não é superior ao dos fármacos utilizados na prática clínica e, por vezes, não é superior ao placebo. Além disso, um dos maiores e mais morosos estudos realizados sobre o EGb761®, “*The Ginkgo Evaluation of Memory Study*”, concluiu a sua ineficácia na redução da taxa de incidência global da demência e na redução da incidência da Doença do Alzheimer em indivíduos idosos com níveis de cognição normal ou levemente alterada. Vários fatores podem explicar a ineficácia deste extrato nos ensaios clínicos. Por exemplo, o seu efeito pode variar consoante a sensibilidade da população em estudo para este fármaco a qual pode, também, variar com o sexo, a idade e a severidade da doença. Além disso, também os *outcomes* escolhidos e o seu modo de avaliação são por vezes diferentes, o que pode influenciar os resultados obtidos e respetiva interpretação, em termos de eficácia do extrato, contribuindo para a inconsistência dos resultados nos estudos realizados.<sup>4, 8, 10, 11</sup>

## **6.2. Efeito Nootrópico**

Este extrato faz parte do grupo de medicamentos designados como nootrópicos, ou seja, produtos que atuam no SNC evitando a perda de memória e a decadência das funções cognitivas, em particular em pessoas idosas. Este efeito está intimamente relacionado com a sua possível aplicação na Doença de Alzheimer. No entanto, esta atividade fisiológica permite também uma abordagem no sentido do aconselhamento deste extrato a nível de farmácia comunitária. O efeito nootrópico da planta pode ser explicado pelo conjunto das atividades farmacológicas dos seus diferentes componentes, nomeadamente:

- **Ação inibidora da agregação plaquetária**

O ginkgólido B é uma substância com capacidade de inibir o PAF, mediador intracelular segregado por células sanguíneas e endoteliais, envolvido em vários processos fisiológicos como a agregação plaquetar, reações inflamatórias e alérgicas e também processos fisiopatológicos, como a psoríase e o choque anafilático. O ginkgólido B demonstrou ter uma forte capacidade inibidora da agregação plaquetar, sem apresentar efeitos secundários, mesmo em doses elevadas. Vários estudos demonstram que a administração de 120mg de uma mistura de ginkgólidos em pacientes saudáveis induziu o aumento do fluxo vascular e, *in vitro*, demonstrou efeito trombolítico. Outros estudos sugerem que o extrato de ginkgo inibe a agregação plaquetar através do aumento de concentração de substâncias como o

óxido nítrico e prostaciclina ou ao afetar as interações entre as plaquetas e o colagénio.<sup>3, 4, 7,</sup>

12

- **Ação vaso-reguladora**

De um modo geral, atribui-se aos flavonóides a capacidade de diminuir a permeabilidade capilar e reforçar a sua resistência. Foi demonstrado que o extrato apresenta atividade vasodilatadora periférica, reduzindo a fragilidade capilar e proporcionando um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, com consequente melhor oxigenação deste tecido. No entanto, a ação vasodilatadora periférica não é só atribuída aos flavonóides, já que um estudo demonstrou que o bilobalido apresentou ação vasodilatadora em anéis de aorta em ratos previamente submetidos a vasoconstrição com recurso à noradrenalina. Este estudo sugere que a ação vasodilatadora periférica do extrato de ginkgo poderá ser superior em pessoas mais idosas, já que a ação vasodilatadora verificada foi tanto maior quanto mais idosos eram os ratos. O extrato de ginkgo demonstrou provocar o relaxamento endotelial por inibição da cGMP fosfodiesterase e a quercetina, constituinte do extrato, demonstrou provocar vasodilatação por aumento da concentração de cálcio intracelular nas células endoteliais vasculares.<sup>3, 4, 7, 13</sup>

- **Ação anti-radicalar**

Os flavonóides têm uma conhecida atividade anti-oxidante, relacionada com a sua capacidade em inibir vários sistemas enzimáticos, proporcionando assim uma menor formação de peróxido de hidrogénio e, consequentemente, prevenindo lesões a nível do material genético que levam a alterações celulares e podem provocar mutações ou desencadear o processo de apoptose. O extrato de ginkgo demonstrou também inibir a lipoperoxidação de eritrócitos humanos, induzida por exposição ao peróxido de hidrogénio. Também foi demonstrado que a formação de peroxinitrito, forte agente oxidante que pode lesar estruturas celulares e proteicas, e que resulta da reação do radical superóxido com o óxido nítrico, forma-se em menores concentrações na presença do extrato de ginkgo. Existem também trabalhos que provam que a ação inibidora do extrato de ginkgo sobre o radical peróxido protege as LDL (low-density lipoprotein) dos processos de oxidação. Um estudo feito em ratos, aos quais foi administrado extrato de ginkgo, demonstrou haver diminuição da peroxidação lipídica e aumento da atividade de enzimas anti-oxidantes como a catalase e a superóxido dismutase. Outros estudos também demonstraram que, na presença de extrato de ginkgo, corações de rato isolados submetidos a isquémia apresentam menores

lesões, demonstrando assim um mecanismo de proteção. Uma característica importante relativamente à atividade anti-radicalar do extrato de ginkgo é a sua capacidade em atuar ao nível da mitocôndria, característica que pode contribuir para a sua atividade anti-oxidante, pois a cadeia respiratória mitocondrial é o principal alvo, mas também a principal fonte de espécies reativas de oxigénio (ROS). Além dos flavonóides, também os ginkgólidos e os bilobalidos demonstraram capacidade de complexar compostos radicalares reativos. De facto, estudos provam que o bilobalido tem capacidade de inibir a apoptose induzida por espécies reativas de oxigénio em células PCI2.<sup>3,4,8</sup>

### **6.3. Efeito Protetor da Retina – Terapia Complementar no Glaucoma**

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível em todo o mundo e a sua progressão é gradual, por vezes tão lenta que o indivíduo só nota a perda de visão em fases muito avançadas da doença. Trata-se de um conjunto de alterações patológicas que levam a uma lesão irreversível no nervo óptico, a qual culmina em cegueira. As propriedades farmacológicas do extrato de ginkgo vão de encontro à fisiopatologia da doença glaucomatosa, atuando nos factores envolvidos na mesma. Tanto a alteração da microcirculação a nível ocular, como o stress oxidativo e a alteração do funcionamento da mitocôndria a nível das células ganglionares da retina estão envolvidos no processo patológico do glaucoma. Deste modo, de um ponto de vista teórico, as propriedades farmacológicas associadas ao extrato de ginkgo já descritas, podem ser benéficas também a nível ocular, nomeadamente a sua atividade como vasodilatador periférico, a sua potente atividade anti-radicalar mas também o facto de atuar a nível da mitocôndria, onde outros anti-oxidantes como as vitaminas C e E não são capazes de atuar. De facto, foi provado que o extrato de ginkgo atua a nível mitocondrial, estabilizando a membrana interna e aumentando o potencial membranar, restaurando, assim a cadeia respiratória e potenciando a produção de ATP. Este é um ponto muito importante, já que a mitocôndria tem um papel fundamental em várias doenças, incluindo em doenças neurodegenerativas, como é o caso do glaucoma. A atividade benéfica na patologia em questão foi provada em estudos *in vitro* e ensaios clínicos.

Esta é uma aplicação terapêutica bastante importante já que, atualmente, o tratamento do glaucoma não leva à cura e o seu objectivo é a redução da pressão intra-ocular, principal causa desta patologia, de modo a evitar novas lesões a nível do nervo óptico. O extrato de ginkgo torna-se, portanto, importante, não como uma alternativa terapêutica, mas como um complemento à terapia estandarizada, de modo a evitar a progressão da doença e

consequências irreversíveis, principalmente no caso de doentes onde exista progressão da doença glaucomatosa apesar de uma pressão intra-ocular normalizada.<sup>14</sup>

#### **6.4. Outras Aplicações Terapêuticas**

Tendo em conta as várias atividades fisiológicas que já foram associadas ao extrato EGb761® não é de estranhar que as suas possíveis ações terapêuticas sejam numerosas, conferindo a esta planta um elevado interesse científico. Para além das aplicações terapêuticas supracitadas, existem outras de igual importância, como o *tinnitus* e a claudicação intermitente, patologias para as quais o efeito terapêutico do extrato já foi comprovado *in vivo*. Além disso, existem artigos que exploram novas aplicações terapêuticas possíveis e que já demonstraram eficácia, como é o caso da aterosclerose, diabetes e o HIV, que irei resumir de seguida.

O *tinnitus* ou acufenos é um sintoma que se caracteriza pela percepção de som na ausência ou presença de uma fonte externa de som, como por exemplo a audição da corrente sanguínea no ouvido médio. Tem uma prevalência importante na população e pode ter forte impacto no humor, podendo causar ansiedade, sentimentos de raiva ou mesmo depressão. Não existem muitas opções para o tratamento deste tipo de sintomas, sendo o extrato de *Ginkgo biloba* frequentemente prescrito para esta situação. A efetividade do extrato no tratamento deste tipo de sintomas parece estar relacionada com a sua ação positiva a nível da microcirculação, nomeadamente a nível coclear e também com a sua capacidade anti-oxidante a nível mitocondrial, minimizando o dano nas células cocleares. Foi neste sentido que em 2001, foi feita uma revisão sistemática sobre o extrato de ginkgo no tratamento do *tinnitus*. Neste trabalho, todos os estudos analisados em que a substância activa foi o EGb761®, concluíram que a sua eficácia foi superior ao tratamento com placebo. Por outro lado, nos estudos que utilizaram outros produtos à base de ginkgo, os resultados apontam no sentido da não superioridade em relação ao placebo, factos que levam a crer que a eficácia do extrato depende da sua composição. Esta revisão chegou à conclusão que, a informação disponível até à data demonstra haver evidência científica que o EGb761® é eficaz no tratamento de *tinnitus*.<sup>15</sup> Outra indicação do extrato desta planta é para a claudicação intermitente, quando originada por uma patologia vascular periférica. Caracteriza-se por dor nos membros inferiores que ocorre em situações em que o músculo é exercitado, por exemplo ao caminhar. Uma meta-análise que incluiu oito estudos concluiu que o efeito do extrato de ginkgo nesta patologia é estatisticamente relevante, diminuindo a dor causada ao caminhar. No entanto, esta meta-análise conclui também que existe, neste

Joana Pereira

âmbito, uma relevância clínica questionável. Existem também alguns estudos bem desenhados que demonstram que o extrato consegue aumentar a distância percorrida por doentes com esta patologia sem que exista dor.<sup>16</sup>

O extrato de ginkgo também parece ser eficaz no tratamento da nefropatia diabética numa fase inicial, numa dose de 35mg a 70mg diários. Uma revisão sistemática neste âmbito concluiu que o extrato desta planta diminui a taxa da excreção urinária de albumina, diminui a glicémia em jejum e melhora a função renal no geral. As propriedades hemo-reológicas do extrato mostraram-se importantes no tratamento desta patologia, através da diminuição da viscosidade do sangue e do plasma, alterações que fazem parte das complicações microvasculares da diabetes. A efetividade do extrato de ginkgo nesta patologia parece dever-se, também, à sua capacidade anti-oxidante e de regulação de mediadores inflamatórios como as citocinas, mecanismos que se pensam estar na origem da nefropatia diabética. O efeito anti-hiperglicemiante, anti-oxidante e anti-hiperlipidémico do extrato de ginkgo foi também demonstrado num estudo realizado em ratos. Estas acções fisiológicas tornam o fármaco bastante promissor no tratamento da diabetes, colmatando falhas da terapia disponível atualmente, como alguns efeitos secundários muitas vezes graves. Este estudo demonstra também o potencial do extrato de ginkgo em prevenir a resistência à insulina. Existem estudos que provam que a ingestão de 120mg diárias do extrato durante três meses promove o melhor funcionamento das células  $\beta$  do pâncreas.<sup>17, 18</sup>

Também no tratamento e prevenção da aterosclerose o extrato desta planta tem resultados promissores. Um estudo realizado em coelhos sobre a influência do EGb761® na aterosclerose concluiu que este atenuou o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas na aorta. Este efeito anti-aterosclerótico é facilmente justificado pela sua atividade anti-oxidante, anti-agregante plaquetar e anti-hiperlipidémica, nomeadamente pela sua capacidade de diminuir os níveis de colesterol total, LDL e triglicéridos. Estudos prévios também provaram a capacidade deste extrato em diminuir a adesividade endotelial e em regular mediadores inflamatórios envolvidos no processo de formação de placas de ateromas. Além disso, um estudo clínico demonstrou que o extrato de ginkgo atenuou a formação de nanoplacas ateroscleróticas em doentes com elevado risco cardiovascular. Um outro estudo, cujo objectivo era determinar o efeito do extrato de ginkgo em associação com o cilostazol, inibidor selectivo da fosfodiesterase III, concluiu que estes dois fármacos têm efeito sinérgico na diminuição da produção de ROS e na formação das placas de ateroma. Além disso, este

estudo aponta no sentido de que a ação sinérgica do extrato de ginkgo e do cilostazol promove uma redução da lesão aterosclerótica.<sup>4,19,20</sup>

Não são só os componentes maioritários do extrato da folha desta planta que têm interesse farmacológico. Também os ácidos ginkgólidos foram referidos num estudo como inibidores da atividade da protease do vírus da imunodeficiência humana (VIH). Este grupo de compostos são ácidos 2-hidroxi-6-alkilbenzóicos e diferem entre si por pequenas alterações na cadeia alquílica. O referido estudo focou-se num ácido ginkgólido que se encontra em maior concentração na casca do fruto e folhas do ginkgo. Este composto apresentou resultados promissores *in vitro*, e revelou-se um eficaz inibidor com pouca citotoxicidade, facto de elevada importância devido à conhecida ineficácia dos tratamentos para esta patologia, bem como aos seus marcantes efeitos secundários. Além disso, a larga utilização de fármacos inibidores da protease (IP) levou ao aparecimento de vírus com proteases resistentes à maioria dos IP que existem, conduzindo à necessidade da descoberta de IP de segunda geração, com estruturas químicas distintas ou diferentes modos de inibição, como aparenta ser o caso deste ácido ginkgólido.<sup>21</sup>

## 7. Ações Toxicológicas, Contra-indicações e Interações

O extrato de ginkgo é, de um modo geral, bem tolerado. Na generalidade dos ensaios clínicos realizados, os efeitos secundários foram raros e de intensidade moderada e incluíram náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, palpitações, astenia e reações alérgicas cutâneas. De facto, tanto a toxicidade crónica como a aguda é bastante baixa, apresentando um LD<sub>50</sub> de 7725mg/kg após administração oral e 1100mg/kg após administração intravenosa, em ratos. É importante referir que a incidência de efeitos secundários foi menor quando comparada com os efeitos secundários provocados por outros produtos também classificados como nootrópicos.

Na sequência da publicação de alguns estudos de caso e artigos de revisão que descrevem associações temporais entre a administração de ginkgo e a ocorrência de episódios hemorrágicos, foi realizada uma revisão sistemática que concluiu que pode existir uma associação causal entre estes dois acontecimentos, apesar da evidência clínica que suporta esta conclusão ser bastante limitada. Além disso, este estudo também conclui que, devido ao consumo massivo desta planta à escala global e à severidade dos episódios hemorrágicos que foram relatados, são necessários mais estudos sobre esta matéria. De

qualquer modo, tendo em conta o mecanismo de ação dos constituintes da planta, pessoas com tendência a hemorragia devem ser monitorizadas.

Também no âmbito das interações, esta planta não acarreta grandes preocupações. Um estudo realizado no ano de 2011 avaliou o perfil de interações do EGb761® *in vivo* relativamente à Citocromo P450 (CYP) e concluiu que este extrato não tem um efeito relevante nas principais iso-enzimas CYP não apresentando, por isso, um potencial elevado para originar interações farmacológicas. Este foi um estudo muito importante pois o conhecimento aprofundado do perfil de interações desta planta é crucial já que é indicada para pessoas com mais idade, normalmente polimedicadas e por isso com maior probabilidade de originar possíveis interações farmacológicas. No ano de 2012, um artigo de revisão que resumiu e interpretou resultados de um total de vinte e um estudos sobre interações entre o extrato de ginkgo e medicamentos, concluiu também que, tendo em conta os actuais dados científicos, o extrato desta planta não atua nem como inibidor nem como indutor potente das CYP ou P-glicoproteína. No entanto, apesar de fracas, foram detetadas possíveis interferências a nível da CYP3A4 e possível indução, em doses superiores às recomendadas, da CYP2C19.<sup>4, 5, 12, 22, 23, 24</sup>

Existem, no entanto, possíveis interações farmacológicas, importantes quando nos referimos ao extrato de ginkgo, nomeadamente com anti-agregantes plaquetares, como o ácido acetilsalicílico (Aspirina®, AspirinaGR®, AAS®, ASP®, Migraspirina®, Cartia®, Tromalyt®) e anticoagulantes como a varfarina (Varfine®), dada a sua acção inibitória sobre a agregação plaquetária. Também outras plantas medicinais podem aumentar o risco de hemorragia quando utilizadas concomitantemente com o ginkgo, nomeadamente a matricária, o alho, o ginseng, o trevo-vermelho ou outras plantas com atividade cumarínica. Do mesmo modo, pode também existir interação farmacológica com anti-inflamatórios não esteroides (AINE's).<sup>3, 4, 16</sup>

A administração concomitante de extrato de ginkgo com medicamentos anti-epiléticos, como o valproato ou a fenitoína, pode aumentar a probabilidade de ocorrer uma crise epilética, devido à possível indução da CYP2C19, e consequente aumento significativo do metabolismo de anti-epiléticos metabolizadas por esta enzima. Também a presença de ginkgotoxina (4'-O-metilpiridoxina) na planta deve ser considerada durante a abordagem deste tema, visto que esta neurotoxina já foi detetada em produtos feitos à base de extrato de folha do ginkgo. Esta substância acumula-se em maior quantidade na semente, mas também se encontra presente na casca do fruto e na folha, sendo a sua eliminação importante aquando a preparação de produtos à base do extrato da planta. A ginkgotoxina é

um composto neurotóxico que pode ter graves consequências quando ingerido em excesso, nomeadamente convulsões epiléticas, paralisia dos membros inferiores e perda de consciência, sendo que também já foram descritos casos de morte. Esta é uma toxina com estrutura semelhante à da vitamina B6, interferindo com o seu normal funcionamento e por isso também designada como anti-vitamina B6. A ginkgotoxina tem maior afinidade para a glutamato descarboxilase do que a forma ativa da vitamina B6 (fosfato de piridoxal), a qual funciona como grupo prostético desta enzima, que é crucial na formação de ácido- $\gamma$ -aminobutírico (GABA) a partir do glutamato. A presença desta neurotoxina vai, portanto, conduzir a uma menor atividade da glutamato descarboxilase com consequente formação de menores quantidades de GABA, promovendo, deste modo, um desequilíbrio entre as quantidades deste importante neurotransmissor inibitório e o glutamato, principal neurotransmissor excitatório. Pensa-se que é este desequilíbrio entre os neurotransmissores o responsável por episódios de convulsões epiléticas que têm vindo a ser associados à ingestão de *Ginkgo biloba*. Na verdade, têm sido publicados alguns casos que referem que a ingestão de ginkgo pode precipitar crises epiléticas em indivíduos com esta doença diagnosticada mas controlada, como também em indivíduos sem diagnóstico de epilepsia, que podem ser explicadas pelo mecanismo supracitado, que confirmam o efeito pro-epileptogénico da referida substância. Paradoxalmente, alguns estudos demonstram a possível atividade do extrato na prevenção de crises epiléticas, estando esta atividade provavelmente associada ao bilobalido ou aos flavonóides, dada a sua capacidade em interagir com os receptores GABA-A. No entanto, ainda é preciso realizar mais estudos para perceber ao pormenor a relação entre os compostos do extrato de ginkgo e a epilepsia.<sup>25, 26, 27</sup>

## 8. Dose recomendada

Para pacientes com demência ou problemas de memória, a dose de extrato de ginkgo recomendada é entre 120 e 240mg em duas ou três tomas diárias. A duração do tratamento não deve ser inferior a oito semanas e passado três meses, a situação deve ser revista para verificar se existe necessidade de continuação do tratamento. Os seus efeitos começam a ser notados geralmente na quarta semana de tratamento. Para pacientes que sofrem de *tinnitus*, claudicação intermitente ou doenças vasculares periféricas, a dose recomendada é entre 120 e 160mg em duas ou três tomas diárias. No caso do *tinnitus*, a administração por mais de 8 semanas parece não apresentar benefícios terapêuticos.<sup>3, 4, 5, 16, 28, 29,30,31</sup>

## 9. Produtos no mercado

### 9.1. Medicamentos

Existem no mercado português três medicamentos com igual forma farmacêutica e composição mas sob diferentes nomes comerciais, são eles Abolibe Forte® (solução oral, 40mg/mL), Biloban® (solução oral, 40mg/mL e comprimidos revestidos de 40 mg) e Gincoben® (solução oral, 40mg/mL e comprimidos revestidos de 40 mg). São medicamentos à base de extrato das folhas de *Ginkgo biloba* EGb761®, anteriormente descrito. Todos eles têm como indicação terapêutica o tratamento de demência ligeira a moderada e a dose recomendada é de 120 a 240mg diariamente, administrada preferencialmente às refeições.

Mais recentemente, no ano de 2011, foi concedida AIM a outro medicamento à base do extrato seco, purificado e quantificado de folhas do ginkgo, mas na forma de cápsulas, com 40mg de substância ativa, o Ginkgo Biloba Vetog®. Este extrato tem a seguinte composição: 8,8mg a 10,8mg de flavonóides expressos em heterósidos flavonóides; 1,12mg a 1,36mg de ginkgólidos A, B e C e 1,04mg a 1,28mg de bilobalido. A posologia é semelhante à dos medicamentos desta categoria já existentes, isto é 120mg a 240mg diariamente. O resumo das características do medicamento (RCM) refere que os primeiros sinais de melhoras são normalmente observados após um mês de tratamento e que o período mínimo de tratamento não deve ser inferior a três meses, especialmente no caso dos idosos.<sup>28, 29, 30, 31</sup>

### 9.2. Suplementos Alimentares

A maioria dos produtos à base de plantas é comercializada em Portugal na forma de suplemento alimentar e não como medicamento. Por este motivo, não se encontram garantidos os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia, já que os suplementos alimentares não são abrangidos pela legislação aplicável aos medicamentos, não estando, por isso, sob alçada do INFARMED.<sup>33</sup> Além disso, muitos suplementos alimentares são vendidos em locais *online*, o que implica que a sua aquisição seja feita sem aconselhamento por parte dos profissionais de saúde qualificados. Um estudo sobre a qualidade dos produtos com *Ginkgo biloba* em Portugal de 2010 evidenciou que, dos 50 produtos à base de ginkgo analisados, 94% podiam ser encontrados à venda na internet e destes, 84% possuíam informação *online* sobre a sua composição. Apenas 40% dos produtos analisados neste estudo referiram a utilização do extrato padronizado do ginkgo e apenas 81% apresentavam a informação acerca da composição quantitativa do extrato. Além disso, muitos dos produtos analisados não tinham a informação sobre qual a parte da planta utilizada.<sup>33</sup>

De facto, no decorrer da minha pesquisa sobre suplementos alimentares em Portugal com esta planta na sua composição, deparei-me com as dificuldades supracitadas e descritas no referido artigo, sendo muitas vezes a informação sobre a constituição dos suplementos escassa e incompleta, o que dificulta a análise dos produtos. Em vários casos, os produtos não são acompanhados de um folheto informativo e a única informação acessível é a apresentada na embalagem do produto. Neste seguimento, irei abordar alguns dos suplementos contendo *Ginkgo biloba* com mais expressão na farmácia comunitária onde realizei o estágio curricular, através da informação disponível, quer na embalagem dos produtos e folhetos informativos, caso existam, quer em alguns locais da internet.

- **Bioactivo Biloba Forte®**

Este suplemento é descrito como contendo 100mg de extrato de folhas secas de *Ginkgo biloba* padronizado, com 24% de glicosilflavonas e 6% de lactonas terpénicas e a posologia descrita é de uma cápsula por dia. As aplicações terapêuticas descritas para este suplemento baseiam-se nas suas atividades vaso-reguladoras, nomeadamente evitar episódios de tonturas e acufenos, aliviar dores nas pernas induzidas pelo movimento, melhorar a circulação sanguínea em pessoas que constantemente apresentam mãos e pés frios e a função cognitiva, principalmente em pessoas mais velhas. No caso deste produto, o extrato de ginkgo está devidamente caracterizado e coincide com o mencionado por entidades de referência, como a Comissão E Alemã. Além disso, o site da empresa detentora do Bioactivo Biloba Forte® apresenta informações importantes, como a garantia da eficácia aquando da utilização do extrato padronizado da folha de ginkgo baseada num estudo britânico publicado no *Journal of Alternative and Complimentary Medicine*, o que contribui para a credibilidade dos efeitos que o produto alega.<sup>34,35</sup>

- **Absorvit *Ginkgo biloba* + B<sub>1</sub>®**

Este suplemento alimentar é constituído por 119mg de extrato seco concentrado da folha de *Ginkgo biloba*, caracterizado no folheto informativo como contendo 24% de glucósidos flavónicos e 6% de terpenos. Além destes constituintes ativos, contém 1.1mg de vitamina B<sub>1</sub>. A dose recomendada é um comprimido por dia. As indicações declaradas no folheto são a promoção da circulação periférica, nomeadamente a nível ocular e coclear, contribuindo para o melhoramento das funções de visão e audição. Além disso, declara possuir ação anti-oxidante, minimizando o envelhecimento cerebral e sendo vantajoso em caso de zumbidos, tonturas e pernas pesadas e cansadas. A presença de vitamina B<sub>1</sub> contribui

para o normal funcionamento do sistema cardiovascular, sistema nervoso e produção energética ao integrar o ciclo de *Krebs* e ao ser co-fator de várias enzimas. As ações reclamadas para este produto estão justificadas, no folheto que o acompanha, através da menção escrita das ações fisiológicas dos seus constituintes ativos, suportadas por referências bibliográficas credíveis, nomeadamente a monografia do extrato da Comissão E, o “*Ginkgo Evaluation of Memory Study*” (GEM) já anteriormente referido e informação retirada do Manual *Merk*.

A constituição do extrato de *Ginkgo biloba* encontra-se dentro dos parâmetros especificados por entidades como a Comissão E Alemã. A dosagem do ginkgo vai também de encontro à dosagem recomendada (a partir de 120mg diários) e a quantidade de vitamina B<sub>1</sub> deixa margem para completar a Dose Diária Recomendada (DDR) através da dieta diária normal (1,5mg). Para além disso, também a explicação mais detalhada das ações fisiológicas dos componentes<sup>36</sup>, contribuem, na minha opinião, para a credibilidade deste suplemento alimentar.

- **Acutil®**

Este suplemento alimentar é constituído por extrato de *Ginkgo biloba*, ácidos gordos  $\Omega$ -3, fosfatidilserina, ácido fólico e vitamina B12 e E. O folheto informativo recomenda o seu uso em situações de sobrecarga intelectual ou em indivíduos com mais idade, com o objetivo de ajudar a manter a função e desempenho do cérebro. É também recomendado para indivíduos com carência dos nutrientes que o compõem.<sup>37,38</sup>

- **Ginkoftal®**

Este é um suplemento alimentar constituído por extrato seco de folhas de *Ginkgo biloba* doseado, com 24% de ginkgoflavoglicósidos e citro flavonóides solúveis extraídos do fruto *Citrus aurantium*. Devido às propriedades anti-oxidantes, anti-edematosas, anti-inflamatórias e hemo-reológicas dos constituintes do extrato de ginkgo, o folheto informativo indica este suplemento como coadjuvante em tratamentos do trefismo da pupila na zona corio-retiniana. Vai atuar a nível ocular contra os processos de oxidação, envelhecimento, perturbações na microcirculação corio-retiniana e na eletrofisiologia da retina. Além disso, os flavonóides provenientes dos citrinos vão contribuir para manter a elasticidade dos vasos capilares, apresentando também ação anti-oxidante.<sup>39</sup>

- **QI Best Age®**

Cada duas cápsulas deste suplemento alimentar (dose diária) é composta por extrato de folha de ginkgo (100mg), extrato de bacopa (300mg), vitamina E (30mg), vitamina B6 (2mg) e ácido fólico (200µg). A posologia indicada é uma cápsula ao pequeno-almoço e uma cápsula ao jantar, e é recomendado a partir dos 55 anos.

Este é um suplemento que tem como objetivo reforçar a memória, melhorar o desempenho cognitivo e aumentar a vitalidade em pessoas com mais idade. O extrato de ginkgo vai atuar neste sentido devido à sua atividade vaso-reguladora no tecido cerebral, melhorando a função circulatória e aumentando o desempenho cognitivo. O extrato de bacopa também apresenta ação a nível da memória, ansiedade e humor. A atividade dos extratos destas duas plantas é complementado pela vitamina B6 e vitamina E que também fazem parte desta formulação, a primeira essencial para o bom funcionamento do sistema nervoso, contribuindo para a redução do cansaço e a segunda com elevado poder anti-oxidante, evitando processos oxidativos no tecido cerebral. No caso deste produto, não existem informações no que toca à caracterização do extrato de *Ginkgo biloba*.<sup>40, 41, 42</sup>

- **Vitasport®**

Vitasport® é um multivitamínico cuja composição inclui, além de inúmeras vitaminas e minerais, extrato de ginkgo (60 mg), ginseng (50mg) e co-enzima Q10 (60mg) por cada duas cápsulas. Segundo o folheto informativo, este suplemento alimentar está indicado para pessoas sujeitas a um desgaste físico e intelectual grande, em situações de *stress* e fadiga e a posologia recomendada são duas cápsulas por dia, às principais refeições. O ginkgo vai atuar a nível da circulação sanguínea, melhorando as capacidades cognitivas e aumentando a resistência dos capilares e a oxigenação dos tecidos. Além disso, a sua capacidade anti-radicalar previne os danos causados pelos radicais livres, evitando a degenerescência das funções cognitivas. O ginseng, outro constituinte desta formulação, tem capacidade de combater os efeitos do *stress*, aumentando a força física e mental, enquanto a co-enzima Q10 é essencial ao metabolismo celular e à produção de energia, para além de ser um potente anti-oxidante. Segundo o folheto informativo, estes constituintes tornam este num suplemento revitalizante e energético, físico e mental. Também no caso deste produto, falham as informações relativas à caracterização do extrato de *Ginkgo biloba*.<sup>43</sup>

○ recurso a alguns suplementos à base de plantas pode trazer benefícios à população, no entanto, devem ser aconselhados por um profissional de saúde, como o farmacêutico, o qual

deve ter em conta possíveis interações, contra-indicações e claro, os usos terapêuticos da planta devidamente comprovados por estudos científicos e qualidade do próprio suplemento. Por outro lado, o uso indiscriminado destes suplementos, por parte da população e por iniciativa própria, sem consulta de profissionais qualificados, pode acarretar riscos para a saúde.

## **10. O Papel do Farmacêutico**

Antes de aconselhar suplementos alimentares à base de extrato de folha de ginkgo, o farmacêutico deve fazer uma pequena entrevista ao utente, anotando as suas patologias e terapêutica, incluindo outros suplementos ou chás à base de plantas. Suplementos com extrato de ginkgo não devem ser recomendados a crianças e grávidas, devido à falta de dados nestes grupos. Antes de aconselhar suplementos com esta planta, o farmacêutico deve certificar-se que o utente não faz terapêutica anti-coagulante e não tem tendência para hemorragias espontâneas. O farmacêutico deve também aconselhar o doente a informar o médico de todos os suplementos e outros produtos à base de plantas que toma, incluindo suplementos à base de extrato de ginkgo. O doente deve também ser informado de que, se eventualmente for sujeito a intervenções cirúrgicas, a terapêutica deve ser suspensa. O farmacêutico deve fazer o *follow-up*, isto é, pedir ao utente que se desloque à farmácia depois de um determinado intervalo de tempo para que possa avaliar se os efeitos da terapia estão a ser os desejados.

O aconselhamento de produtos à base de *Ginkgo biloba* pelo farmacêutico pode ser útil em várias situações. A sua atividade nootrópica, por exemplo, pode beneficiar indivíduos em períodos de maior atividade intelectual ou com queixas de cansaço mental, nomeadamente através da vasodilatação periférica e dos efeitos positivos a nível da microcirculação, que atuam no sentido de melhorar as capacidades cognitivas. O aconselhamento de produtos com extrato de ginkgo pode também ser adequado no caso de pessoas mais idosas, com queixas de falta de memória ou cansaço mental, no entanto, a intervenção do farmacêutico neste sentido deve ser ainda mais cuidada por ser um grupo de risco, normalmente polimedicado e com várias patologias concomitantes. Também no glaucoma, apesar de não ser uma patologia passível de auto-medicação e indicação farmacêutica e que carece de acompanhamento médico, o profissional farmacêutico pode desempenhar um papel importante, dando a conhecer ao doente suplementos alimentares com extrato desta planta, que poderão complementar a terapia farmacológica prescrita, como por exemplo o

Ginkoftal®, especialmente formulado para complementar tratamentos específicos para alterações corio-retinianas. Suplementos à base de extrato de *Ginkgo biloba* podem também ser aconselhados em casos menores de *tinnitus* e má circulação, manifestada, por exemplo por mãos e pés frios. O aconselhamento de suplementos alimentares que incluam na sua composição mais do que um princípio activo, como é o caso do Vitasport®, que para além de extrato de ginkgo, inclui ginseng deve ser evitado, até porque a toma concomitante destas duas plantas aumenta a probabilidade de ocorrência de episódios hemorrágicos. Além disso, como em muitos outros suplementos alimentares não há referência sobre o extrato de ginkgo, nem à quantidade de ginsenósidos, substância ativa do ginseng, utilizados na sua formulação. Neste sentido, deve-se privilegiar o aconselhamento de suplementos que disponibilizem a melhor informação possível sobre a sua composição, como por exemplo o Bioactivo Biloba Forte® ou o Absorvit *Ginkgo biloba* + B<sub>1</sub>, os quais indicam a composição do extrato utilizado.

Faz parte do papel do farmacêutico consciencializar os utentes de que a utilização de produtos à base de plantas não é inócua e que a informação tanto ao farmacêutico como ao médico de todos os produtos consumidos é imprescindível para evitar problemas decorrentes de interações planta-medicamento ou planta-planta. Neste sentido, o farmacêutico deve também desencorajar os utentes a fazerem a compra de este tipo de produtos *online*, para que sejam bem informados e para que o suplemento tenha o efeito desejado.

## **II. Considerações Finais**

O aumento do consumo de produtos à base de plantas medicinais e o envelhecimento da população a que se assiste atualmente, torna imprescindível o conhecimento das propriedades de plantas medicinais mais vendidas, como é o caso do *Ginkgo biloba*. É necessária uma cedência racional de produtos que a contenham, para que a população possa tirar o máximo proveito dos seus efeitos fisiológicos, minimizando possíveis efeitos indesejados.

São vários os efeitos fisiológicos do extrato desta planta, e, por esse motivo, são também várias as possíveis aplicações terapêuticas. No que toca à Doença de Alzheimer, uma das possíveis aplicações terapêuticas mais estudadas, concluí que as evidências acerca da sua eficácia continuam contraditórias, existindo, ainda, um longo caminho a percorrer no campo da investigação. Neste sentido, todos os ensaios clínicos realizados neste âmbito, deveriam

ter delineamento semelhante para que os resultados pudessem ser comparáveis e assim chegar a conclusões mais sustentadas. No entanto, o extrato desta planta provou trazer benefícios a indivíduos com problemas moderados do sistema circulatório como por exemplo no caso de claudicação intermitente e *tinnitus*. Além disso, não apresenta efeitos secundários graves nem frequentes e as interações farmacológicas são mínimas, muitas vezes passíveis de ocorrer apenas em casos de sobredosagem. Este é um fármaco com elevado potencial para revolucionar o tratamento de várias patologias, tornando-se imprescindível a continuação do estudo das suas propriedades *in vivo*.

## 12. Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup>LANG, Friedrich - **Ginkgo biloba Extract EGb 761®: From an Ancient Asian Plant to a Modern European Herbal Medicinal Product**; Alemanha: Springer Vienna, 2013 [Acedido a 28 de Abril de 2013]. Disponível na Internet: [http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-7091-0442-2\\_11](http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-7091-0442-2_11).
- <sup>2</sup>STRØMGAARD, Kristian; NAKANISHI, Koji - **Chemistry and Biology of Terpene Trilactones from *Ginkgo Biloba***; *Angew Chem Int Ed Engl.* 2004 Mar 19; 43(13):1640-58. [Acedido a 28 de Abril de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15038029>.
- <sup>3</sup>PROENÇA DA CUNHA, A. *et al* - **Plantas na Terapêutica: Farmacologia e Ensaio Clínicos**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2007.
- <sup>4</sup>PROENÇA DA CUNHA, A. e ROQUE, O. - **Plantas Medicinais na Farmacopeia Portuguesa: Constituintes, Controlo, Farmacologia e Utilização**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.
- <sup>5</sup>COMISSÃO E ALEMÃ - **Monography of *Ginkgo biloba* leaves, 1994**. [Acedido a 9 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Commission-E-Monographs/0183.htm>.
- <sup>6</sup>THE EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY (ESCOP) - [Acedido a 9 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://escop.com/about>.
- <sup>7</sup>PROENÇA DA CUNHA, A. - **Farmacognosia e Fitoquímica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2005.
- <sup>8</sup>SHI, C. *et al* - ***Ginkgo biloba* Extract in Alzheimer's Disease: From Action Mechanisms to Medical Practice**; *Int J Mol Sci.* 2010 January; 11(1): 107–123. [Acedido a 17 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2820992/>.
- <sup>9</sup>BATE, Clive; TAYEBI, Mourad; WILLIAMS, Alun - **Ginkgolides protect against amyloid- $\beta_{1-42}$ -mediated synapse damage *in vitro***; *Mol Neurodegener.* 2008; 3: 1. [Acedido a 26 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2254622/#\\_\\_ffn\\_sectitle](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2254622/#__ffn_sectitle).
- <sup>10</sup>NATIONAL CENTER FOR COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE (NCCAM) - **The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study**.2012. [Acedido a 11 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://nccam.nih.gov/research/results/gems>.

- <sup>11</sup>FU, L.M.; LI, J.T. - **A systematic review of single chinese herbs for Alzheimer's disease treatment**; Evid Based Complement Alternat Med. 2011; 2011:640284. [Acedido a 17 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19737808>.
- <sup>12</sup>BENT, S. et al. - **Spontaneous bleeding associated with *Ginkgo biloba*: a case report and systematic review of the literature**; J Gen Intern Med. 2005 Jul; 20(7):657-61. [Acedido a 17 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16050865>.
- <sup>13</sup>NISHIDA, S.; SATOH, H. - **Age-related changes in the vasodilating actions of *Ginkgo biloba* extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta**; Clin Chim Acta. 2005 Apr; 354(1-2):141-6. Epub 2005 Jan 19. [Acedido a 30 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15748610>.
- <sup>14</sup>CYBULSKA-HEINRICH, A.K.; MOZAFFARIEH, M. e FLAMMER, J. - ***Ginkgo biloba*: An adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma**; Mol Vis. 2012; 18: 390–402. [Acedido a 30 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283204/#!po=1.66667>.
- <sup>15</sup>VON BOETTICHER, Alexander - ***Ginkgo biloba* extract in the treatment of tinnitus: a systematic review**; Neuropsychiatr Dis Treat. 2011; 7: 441–447. [Acedido a 1 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3157487/>.
- <sup>16</sup>SIERPINA, V.S; Wollschlaeger, B.; Blumenthal, M. - ***Ginkgo biloba*; Am Fam Physician**. 2003 Sep 1; 68(5):923-6. [Acedido a 26 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678141>.
- <sup>17</sup>ZHANG, L. et al - ***Ginkgo biloba* extract for patients with early diabetic nephropathy: a systematic review**; Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013; 2013: 689142. [Acedido a 1 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0055476/>.
- <sup>18</sup>CHENG, Daye; LIANG, Bin; LI, Yunhui - **Antihyperglycemic Effect of *Ginkgo biloba* Extract in Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats**; Biomed Res Int. 2013; 2013: 162724. [Acedido a 1 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591163/#!po=3.84615>.
- <sup>19</sup>WEI, JM. et al - ***Ginkgo* suppresses atherosclerosis through downregulating the expression of connexin 43 in rabbits**; Arch Med Sci. 2013 Apr 20;9(2):340-6. [Acedido a 1 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23671447>.
- <sup>20</sup>JUNG, IH. et al - ***Ginkgo biloba* extract (GbE) enhances the anti-atherogenic effect of cilostazol by inhibiting ROS generation**; Exp Mol Med. 2012 May 31; 44(5):311-8.

[Acedido a 2 de Junho de 2013]. Disponível na Internet:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22282402>

<sup>21</sup>LÜ, JM. *et al* - **Ginkgolic acid inhibits HIV protease activity and HIV infection in vitro**; *Med Sci Monit.* 2012 Aug;18(8):BR293-298. [Acedido a 2 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847190>.

<sup>22</sup>ZADOYAN, G. *et al* - **Effect of *Ginkgo biloba* special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers**; *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 May;68(5):553-60. [Acedido a 30 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189672>.

<sup>23</sup>HERMANN, R; VON RICHTER, O. - **Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions**; *Planta Med.* 2012 Sep; 78(13):1458-77. [Acedido a 2 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855269>.

<sup>24</sup>INFARMED - **Boletim de Farmacovigilância**; volume 11, número 4, 4º trimestre 2007. [Acedido a 2 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA/ANOS\\_ANTERIORES\\_2011/farmac\\_4tr\\_07\\_port-site.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/ANOS_ANTERIORES_2011/farmac_4tr_07_port-site.pdf).

<sup>25</sup>NATIONAL HEALTH SERVICE (NHS) - **Ginkgo herb in seizure warning**. 2010. [Acedido a 30 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.nhs.uk/news/2010/02February/Pages/ginkgo-biloba-risk-of-epileptic-seizures.aspx>.

<sup>26</sup>KASTNER, Uta *et al* - **The human pyridoxal kinase, a plausible target for ginkgotoxin from *Ginkgo biloba***; *FEBS Journal* 274 (2007) 1036–1045. [Acedido a 30 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-4658.2007.05654.x/pdf>.

<sup>27</sup>IVETIC, V. *et al* - **The effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) on epileptic activity in rabbits**; *Molecules.* 2008; 13(10):2509-20. [Acedido a 30 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18927515>.

<sup>28</sup>INFARMED - **Resumo das características do medicamento: *Ginkgo Biloba Vetog*, 40 mg, cápsula**. 2011. [Acedido a 17 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=53092&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53092&tipo_doc=rcm).

<sup>29</sup>INFARMED - **Resumo das características do medicamento: *Abolibe Forte* 40 mg/ml Solução oral**. 2006. [Acedido a 17 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=8&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8&tipo_doc=rcm).

- <sup>30</sup>INFARMED - **Resumo das características do medicamento: Biloban 40 mg Comprimidos revestidos**. 2009. [Acedido a 17 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1054&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1054&tipo_doc=rcm).
- <sup>31</sup>INFARMED - **Resumo das características do medicamento: Gincoben 40 mg comprimidos revestidos**. 2009. [Acedido a 17 de Maio de 2013]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=3912&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3912&tipo_doc=rcm).
- <sup>32</sup>SERGEIRA, Vanessa de Jesus - **Controlo de Qualidade de Suplementos Alimentares Derivados de Plantas**; Universidade Nova de Lisboa (2009). [Acedido a 1 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: [http://run.unl.pt/bitstream/10362/2453/1/Sergeira\\_2009.pdf](http://run.unl.pt/bitstream/10362/2453/1/Sergeira_2009.pdf).
- <sup>33</sup>PINHO, CL. *et al* - **O conceito da qualidade nos produtos à base de *Ginkgo biloba* comercializados em Portugal**; Proc. Ist ICH Gaia-Porto, Portugal, 2010. [Acedido a 1 de Junho de 2013]. Disponível na Internet: <http://recipp.ipp.pt/handle/10400.22/1406>.
- <sup>34</sup>ENETURAL - **Bioactivo Biloba Forte®**. [Acedido a 20 de Julho de 2013]. Disponível na Internet: [http://www.enetural.com/pt/saude/bioactivo-biloba-forte\\_7102prd/](http://www.enetural.com/pt/saude/bioactivo-biloba-forte_7102prd/).
- <sup>35</sup>PHARMA NORD - **Suplementos Nutricionais com efeito documentado: BioActivo Biloba Forte**; 2013. [Acedido a 20 de Julho de 2013]. Disponível na Internet: [http://www.pharmanord.pt/contentServlet/bioactivo\\_biloba\\_forte.htm](http://www.pharmanord.pt/contentServlet/bioactivo_biloba_forte.htm).
- <sup>36</sup>FARMODIÉTICA - **Folheto Informativo de Absorvit *Ginkgo biloba* + B<sub>1</sub>®**.
- <sup>37</sup>REGA FARMA - **Folheto Informativo de Acutil®**.
- <sup>38</sup>ANGELINI - **O que é Acutil®?**; 2008. [Acedido a 20 de Julho de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.angelini.pt/wps/wcm/connect/aa6aaece-4fcb-4317-a3f3-53a75ac90534/FI+ACUTIL.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=aa6aaece-4fcb-4317-a3f3-53a75ac90534>
- <sup>39</sup>DAVI FARMACÊUTICA - **Folheto Informativo de Ginkoftal®**.
- <sup>40</sup>Embalagem do Produto **QI Best Age®**.
- <sup>41</sup>ENETURAL - **QI Best Age®**. [Acedido a 25 de Julho de 2013]. Disponível na Internet: [http://www.enetural.com/pt/saude/q-i-best-age\\_7367821prd/](http://www.enetural.com/pt/saude/q-i-best-age_7367821prd/).
- <sup>42</sup>ARKOPHARMA - **Q.I. Sénior**. Acedido a 25 de Julho de 2013]. Disponível na Internet: <http://www.omeuqi.com/>.
- <sup>43</sup>PRISFAR, PRODUTOS FARMACÊUTICOS, SA - **Folheto Informativo de Vitasport®**.