

# LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

**Nome Científico:** *Ginkgo biloba* L.

**Sinônimos Científicos:** *Salisburia adiantifolia* Sm., *Salisburia biloba* Hoffmanns.

**Nomes Populares:** Árvore-avenca, árvore-folha-de-avenca, Nogueira-do-japão, ginkgo e ginkgo biloba.

**Família Botânica:** Ginkgoaceae

**Parte Utilizada:** Folhas

## Descrição:

Árvore primitiva, decídua, de 6-10m de altura. Folhas semelhantes às da avenca, de consistência coriácea, de 4-7cm de comprimento, irregularmente lobadas e com nervuras lineares saindo do ponto de fixação com o pecíolo e daí irradiando como um leque. É referida como fóssil vivo porque é quase idêntica às encontradas nos fósseis. É classificada no mesmo grupo das coníferas e cicadáceas, porém é distinta de ambos os grupos. Floresce e frutifica apenas nas regiões de altitude do Sul do Brasil, onde é mais cultivada. É nativa da China e Japão.



**Constituintes Químicos Principais:** ginkgolídeos A, B e C (trilactonas diterpênicas), bilabolídeos (trilactonas sesquiterpênicas), flavonóides glicosilados da rutina e da isoramnetina acoplados ao ácido cumárico, bioflavonóides ginkgonetina, isoginkgonetina, amentoflavona, sciadopitisina e bilobetina.

## Indicação:

É cultivada como ornamental no Sul do país e em todas as regiões temperadas do globo. É empregada na medicina tradicional da China há séculos e mais recentemente também na Europa. Os chineses usavam as suas sementes, enquanto no Ocidente são mais empregadas as folhas. Estas são amargas, adstringentes, possuindo a capacidade de dilatar os brônquios pulmonares e os



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

vasos sanguíneos, controlar as respostas alérgicas e estimular a circulação. Possui também propriedades antifúngicas e antibacterianas. Internamente é empregada no tratamento da asma, para respostas inflamatórias alérgicas, insuficiência cerebral em idosos, problemas circulatórios, batimentos cardíacos irregulares, asma e tosse. No Brasil o seu uso é recente e principalmente para problemas circulatórios, sendo inclusive amplamente comercializada na forma de comprimidos. É hábito entre as pessoas que usam essa planta, ingerir um comprimido ou uma colher (sobremesa) de suas folhas secas e moídas todos os dias, visando manter os vasos periféricos do cérebro sempre dilatados e assim evitando o seu entupimento e os consequentes problemas de irrigação dessa área tão importante da memória. Os seus princípios ativos formam o complexo fitoterápico que promove maior circulação sanguínea no cérebro, o que torna a planta indicada para tratar sintomas de disfunção cerebral, melhorando a concentração e a memória, claudicação intermitente no ato de andar, vertigem e zumbido no ouvido.

O ginkgo é frequentemente usado para melhorar as funções cognitivas em casos de demência e perda de memória, e tem sido investigada no tratamento da doença de Alzheimer. Os ginkgolídeos apresentam propriedades antiplaquetárias e anti-inflamatórias e têm sido utilizado para distúrbios cerebrovasculares e vasculares periféricos, zumbido, asma e no alívio de sintomas de doenças de altitude.

Ginkgo atua sobre a circulação em vários níveis, melhorando a irrigação periférica, ativando o metabolismo celular e diminuindo o risco de trombose. Ainda atua como um captador de radicais livres, inibindo a oxidação lipídica das membranas. Inibe a agregação das plaquetas e é de extremo valor em problemas psico-comportamentais de senilidade, tais como pouca concentração, memória fraca e indicado em déficits cerebrais de origem orgânica. Tratamento de microvarizes, úlceras varicosas, cansaço das pernas, artrite dos membros inferiores. Processos causados pelo abastecimento deficiente de oxigênio e substâncias nutritivas. Casos de dor, palidez e cianose das extremidades com sensação de frio. Tratamento de toda a isquemia seja cerebral ou periférica. Casos de vertigem e deficiência auditivas. Tratamento profilático do envelhecimento celular e tratamento estético pela inibição da destruição do colágeno. Tratamento nos processos vasculares degenerativos. Prevenção de edema cerebral. Labirintite.

As sementes de ginkgo contêm alguns constituintes tóxicos, no entanto, são usadas na China e no Japão, inclusive com alimento.

**Farmacocinética:** Os dois principais constituintes ativos do ginkgo são os flavonoides e as lactonas terpênicas. Em contraste aos flavonoides, a biodisponibilidade dos ginkgolídeos A e B (mas não o C) e do bilobalídeo é relativamente alta, e uma grande proporção da dose é excretada de forma inalterada na urina.

Os efeitos do ginkgo sobre as isoenzimas do citocromo P450 parecem ter sido relativamente bem estudados. Parece que a fração de flavonoides do ginkgo tem mais efeitos sobre as isoenzimas do citocromo P450 que as lactonas terpênicas, e o



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

efeito sobre essas enzimas pode ser interrompido de forma relativamente rápida quando a administração de ginkgo é suspensa.

Estudos in vitro e em ratos mostraram que o ginkgo pode ter alguns efeitos modestos sobre a CYP1A2. No entanto, evidências de estudos clínicos usando o substrato específico, cafeína, sugeriram que esse dado não é clinicamente relevante com doses terapêuticas de ginkgo.

Similarmente, estudos in vitro e em ratos sugeriram que o ginkgo afeta CYP2C9, a CYP2D6 e a CYP1E2, mas estudos clínicos utilizando os substratos específico tolbutamida, para CYP2C9; dextrometorfano; para CYP2D6, e clorzoxazona, para CYP1E2 não demonstraram efeitos clinicamente relevantes.

Em contrapartida, os resultados in vitro sugerindo que o ginkgo poderia afetar a CYP3A4 e induzir a CYP2C9 são sustentados por estudos clínicos com midazolam e omeprazol, respectivamente. No entanto, o efeito do extrato de ginkgo sobre a CYP3A4 não é claro (indução e inibição relatados), mas parecer ser, no máximo, modesto.

Estudos in vitro e em ratos também sugeriram que o ginkgo pode afetar a CYP2B6 e a CYP2C8, mas relevância clínica dessa informação precisa ser investigada.

É pouco provável que o ginkgo afete a atividade da glicoproteína-P de uma forma clinicamente relevante.

**Contraindicação:** Produto contra-indicado a pacientes com antecedentes de hipersensibilidade ao extrato Ginkgo Biloba L.

### **Revisão de Interação:**

O ginkgo parece diminuir os níveis do omeprazol; também é provável que a maioria dos inibidores da bomba de prótons seja afetada similarmente. Algumas evidências sugerem que os níveis de diltiazem e nifedipina podem ser aumentados pelo ginkgo, enquanto os níveis de nicardipina podem ser reduzidos.

Casos isolados de hemorragia foram observados quando o ginkgo foi administrado com fármacos antiplaquetários, anticoagulantes e AINEs, e alguns casos têm ocorrido com o ginkgo sozinho, apesar de a relevância clínica do efeito antiplaquetário do ginkgo, quando administrado isoladamente, não ser estabelecida. Relatos de casos isolados também sugerem que o ginkgo pode causar convulsões em pacientes tratados com fenitoína e/ou valproato, e um caso relatou diminuição dos níveis de fenitoína e valproato. Os níveis de fenobarbital não parecem ser significativamente afetados, embora esse achado seja baseado somente em dados experimentais. Casos isolados também descrevem coma em um paciente tratado com trazodona e ginkgo, priapismo em um paciente tratado com ginkgo e risperidona, e depressão do SNC em um paciente tratado com ginkgo e valeriana, embora esse caso seja confundido pelo consumo de álcool.



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

# LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

Existem alguns dados obtidos com animais que sugerem que os níveis de ciclosporina podem ser reduzidos pelo ginkgo, foi sugerido que os efeitos adversos extrapiramidais do haloperidol e os efeitos ototóxicos da amicacina podem ser aumentados pelo ginkgo.

O ginkgo não parece afetar de forma clinicamente relevante a farmacocinética e o metabolismo de alprazolam, cafeína, clorzoxazona, dextrometorfano, diclofenaco, digoxina, donepezil, fexofenadina, flurbiprofeno, lopinavir/ritonavir, midazolam, propranolol, teofilina e tolbutamida.

## **a) Ginkgo + AINEs**

Um caso isolado descreveu sangramento intracerebral fatal em um paciente tratado com ginkgo e ibuprofeno, e outro caso descreveu sangramento prolongado e hematomas subdurais em outro paciente tratado com ginkgo e rofecoxibe. Estudos com diclofenaco e flurbiprofeno mostraram que ginkgo não teve efeito sobre a farmacocinética desses fármacos.

Mecanismo: A razão para o sangramento não é conhecida, mas o extrato de ginkgo contém ginkgolídeo B, que é um potente inibidor do fator de ativação plaquetária independente de araquidonato. No entanto, em um estudo controlado com indivíduos saudáveis tratados com uma preparação de ginkgo sozinho por 2 semanas, não foi demonstrado efeito sobre a função plaquetária. Ainda assim, existem relatos de casos de suplementos de ginkgo, que por si só estão associados a tempos prolongados de sangramento, hematoma subdural bilateral esquerdo, hematoma parietal direito, hemorragia retrobulbar, sangramento de colecistectomia pós laparoscópica e hemorragias subaracnoide. O ibuprofeno é um inibidor da agregação plaquetária, mas os inibidores seletivos da COX-2, como o rofecoxibe, não têm efeito sobre as plaquetas, e não seria esperada a potencialização de qualquer efeito de sangramento do ginkgo.

Os estudos farmacocinéticos envolvendo diclofenaco e flurbiprofeno foram planejados para identificar se o ginkgo exerce um efeito inibitório sobre a isoenzima CYP2C9 do citocromo P450 e confirmar que o ginkgo não tem efeito sobre essa isoenzima.

Importância e conduta: A evidência desses relatos é insuficiente para impedir que os pacientes utilizem AINEs e ginkgo concomitantemente, mas alguns recomendam cuidados. Os médicos devem estar cientes da possibilidade do aumento da tendência hemorrágica com o ginkgo e relatar quaisquer casos suspeitos.

## **b) Ginkgo + Alimentos**

Nenhuma interação foi encontrada.

## **c) Ginkgo + Aminoglicosídeos**

A interação entre ginkgo e amicacina é baseada somente em evidências experimentais.



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

# LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

Evidências experimentais: Foram administrados em ratos 100mg/kg de ginkgo (EGb 761) por dia durante 20 dias e 600mg/kg de amicacina por dia durante os primeiros 14 dias. A ototoxicidade induzida pela amicacina + ginkgo desenvolveu-se precocemente e em nível maior que aquela causada pela amicacina administrada isoladamente. O ginkgo sozinho não induziu ototoxicidade.

Importância e conduta: O ginkgo parece acelerar o aparecimento de ototoxicidade induzida pela amicacina e aumentar seus efeitos ototóxicos em ratos. Como o desenvolvimento da ototoxicidade é cumulativo, se o ginkgo acelera esse processo, é possível que o desenvolvimento de ototoxicidade ocorra em uma dose menor. Há poucas evidências disponíveis, mas até que haja mais informações, seria prudente considerar cuidadosamente os riscos e benefícios da ingestão do ginkgo durante o tratamento com fármacos como os aminoglicosídeos.

## **d) Ginkgo + Antiepiléticos**

Relatos de casos descrevem convulsões em três pacientes tratados com valproato, ou valproato e fenitoína, quando o ginkgo foi também administrado.

Mecanismo: Desconhecido. As sementes de ginkgo (noz) contêm a neurotoxina 4-O- metoxipiridoxina (ginkgotoxina), que inibe indiretamente a atividade da glutamato descarboxilase, que, por sua vez, resulta na indução de convulsões pela diminuição dos níveis de ácido gama-aminoburítico (GABA). A grande quantidade de noz de ginkgo (cerca de 70 a 80) foi relatada como a causa das convulsões em uma mulher saudável de 36 anos de idade. No entanto, geralmente não se espera que os extratos da folha conttenham níveis suficientes dessa neurotoxina para serem considerados um problema. Outro possível mecanismo é a indução da isoenzima CYP2C19 do citocromo P450 pelo ginkgo. A fenitoína é um substrato da CYP2C19 e, portanto, em teoria, o ginkgo pode aumentar o metabolismo da fenitoína e, assim, reduzir seus níveis. O ginkgo induz a CYP2C19 em estudos clínicos.

Importâncias e conduta: As evidências de interações entre ginkgo, valproato e fenitoína parecem ser limitadas a relatos de casos. O único caso que mediu os níveis séricos desses antiepiléticos é complicado pela utilização de vários outros suplementos. Uma interação, portanto, não pode ser estabelecida. No entanto, seria prudente considerar a possibilidade de efeitos reduzidos se o paciente tomar fenitoína e/ou valproato e também desejar tomar ginkgo.

## **e) Ginkgo + Antiplaquetários**

O ginkgo tem sido associado a distúrbios plaquetários, hemorrágicos e de coagulação, e existem relatos isolados de reações adversas graves após o seu uso concomitante com fármacos antiplaquetários, tais como ácido acetilsalicílico, clopidogrel e ticlopidina.

Evidências experimentais: A utilização de 40mg/kg de ginkgo (EGb 761) por dia não apresentou efeito sobre a atividade antiplaquetária de 50mg/kg de



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

ticlopidina por dia, ambos administrados a ratos durante 3 dias. No entanto, quando ambos foram administrados durante 5 dias, a inibição da agregação plaquetária dobrou em relação à ticlopidina administrada isoladamente, e o tempo de sangramento foi aumentado em cerca de 60%. Além disso, quando administrada por 9 dias, a combinação foi duas vezes mais eficaz na inibição da formação de trombos em comparação com a mesma dose de ticlopidina isolada.

Mecanismo: A razão para que ocorra hemorragia não é conhecida, mas o extrato de ginkgo contém ginkgolídeo B, que é um potente inibidor do fator de ativação plaquetária *in vitro*, necessário para a agregação plaquetária independente de araquidonato. No entanto, em um estudo controlado, indivíduos saudáveis tratados somente com uma preparação de ginkgo por 2 semanas não apresentaram nenhum efeito sobre a função plaquetária. Porém, há relatos de casos de suplementos de ginkgo que, por conta própria, foram associados a tempos de sangramento prolongados, hematoma subdural bilateral esquerdo, hematoma parietal direito, hemorragia retrobulbar, sangramento de colecistectomia pós-laparoscópica e hemorragia subaracnoide. Parece que os efeitos do ginkgo e de fármacos antiplaquetários podem ser aditivos, levando a complicações hemorrágicas em raras ocasiões.

Importância e conduta: A evidência desses relatos de caso é insuficiente para aconselhar os pacientes que tomam ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou ticlopidina a evitar ginkgo, mas é recomendável cautela, sobretudo porque este é geralmente aconselhado com mais combinações de fármacos antiplaquetários convencionais. Pode haver também um risco teórico de sangramento aumentado se ginkgo for tomado com outros fármacos antiplaquetários e anticoagulantes; interações têm sido relatadas com os AINEs, alguns dos quais têm efeitos antiplaquetários, e com a varfarina.

### f) **Ginkgo + Benzodiazepínicos**

O ginkgo não afeta significativamente a farmacocinética do alprazolam. Estudos com midazolam sugerem que o ginkgo pode aumentar, diminuir ou não apresentar efeito sobre seu metabolismo.

Evidências experimentais: Em um estudo experimental, pares desconhecidos de ratos foram colocados juntos em uma área nova por 10 minutos para determinar os efeitos da administração combinada de ginkgo e diazepam no comportamento social. O contrato social entre os ratos que receberam 96 mg/kg de ginkgo (EGb 761) por dia, durante 8 dias, e, em seguida, uma injeção única de 1mg/kg de diazepam, 30 minutos antes do teste, foi significativamente maior que aquele apresentado pelos grupos tratados com ginkgo ou diazepam isoladamente.

Mecanismo: O alprazolam e o midazolam são substratos modelo para a isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Os estudos citados mostram que o ginkgo tem efeitos mínimos sobre essa isoenzima; o efeito máximo sobre midazolam seria uma redução de aproximadamente 30% na ASC. No entanto, é incomum estudos que mostram efeitos opostos (um dos estudos



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP



## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

demonstrou um pequeno aumento na ASC do midazolam), e as razões para esse aumento não são claras, mas podem estar relacionadas à metodologia (utilização de taxas metabólicas de midazolam em vez de tempo de exposição, duração do tempo de amostragem e o fato de que, em um estudo, os indivíduos haviam recebido previamente lopinavir/ritonavir durante 30 dias, concomitantemente ao ginkgo por 2 semanas, somente 2 semanas antes do midazolam).

As razões para os resultados experimentais não são compreendidas, mas o ginkgo pode interagir com o diazepam por meio de seus efeitos sobre o receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA).

Importância e conduta: As evidências farmacocinéticas mostram que os níveis de alprazolam e midazolam não são significativamente afetados pelo ginkgo, e nenhuma interação clinicamente relevante deve ser esperada. Os resultados conflitantes do metabolismo do midazolam (ligeiramente inibido em um estudo e ligeiramente induzido em outro) são, porém, inexplicáveis, mas qualquer efeito seria, no máximo, modesto. O alprazolam e o midazolam são usados como fármacos modelo para atividade da CYP3A4 e, então, esses resultados também sugerem que é pouco provável a relevância clínica da interação farmacocinética como resultado do mecanismo entre o ginkgo e outros substratos da CYP3A4.

A relevância clínica da possível interação do ginkgo com o diazepam em ratos é desconhecida.

### **g) Ginkgo + Bloqueadores do canal de cálcio; Diltiazem**

A interação entre ginkgo e diltiazem é baseada somente em dados experimentais.

Evidências experimentais: A utilização de 20mg/kg de ginkgo administrados a ratos 1 hora antes de diltiazem aproximadamente dobrou a ASC e os níveis séricos e 30mg/kg do diltiazem oral. A utilização de 20mg/kg de ginkgo não apresentou efeitos significativos sobre os níveis de 3mg/kg de diltiazem intravenoso.

Mecanismo: Os autores sugerem que o ginkgo pode inibir a atividade da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 ou da glicoproteína-P, e ambos devem elevar os níveis de diltiazem pela inibição do seu metabolismo ou pelo aumento da sua absorção, respectivamente. Contudo, em estudos clínicos, o ginkgo não apresentou efeitos clinicamente relevantes sobre a digoxina, um substrato da glicoproteína-P, ou sobre o substrato convencional modelo CYP3A4, como o midazolam.

Importância e conduta: Uma interação entre ginkgo e diltiazem só foi demonstrada em um estudo com ratos, e o ginkgo não parece ter efeitos clinicamente relevantes sobre a atividade da glicoproteína-P ou sobre o metabolismo de outros substratos da CYP3A4, tais como os benzodiazepínicos. Devido ao fato de os resultados serem provenientes de estudos com animais, eles não podem ser diretamente extrapolados a humanos, e estudos adicionais são necessários antes que quaisquer recomendações específicas possam ser feitas. Até que mais informações



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

sejam obtidas, deve-se levar em consideração a possibilidade de uma interação no caso de uma resposta inesperada ao tratamento.

### **h) Ginkgo + Bloqueadores do canal de cálcio; Nicardipina**

A interação entre ginkgo e nicardipina é baseada somente em evidências experimentais.

Evidências experimentais: Em um estudo experimental realizado com ratos, 0,5% de extrato de ginkgo, por dia, durante 4 semanas, significativamente reduziu os efeitos hipotensivos de ambas nicardipina oral, na dose de 30mg/kg, e nicardipina intravenosa, na dose de 30µg/kg. Esses resultados foram também encontrados em um estudo posterior com ratos, 0,5% do extrato de ginkgo, por dia, durante 2 semanas, reduziu os níveis séricos máximos e a ASC de 30mg/kg de nicardipina oral em cerca de 65%. O extrato de ginkgo continha 24% de flavonoides (12% de quercetina) e 9% de lactonas terpênicas.

Mecanismo: Os autores sugeriram que o ginkgo pode induzir a subfamília CYP3A do citocromo P450, que aumenta o metabolismo da nicardipina, um substrato da CYP3A4, e reduz seus níveis. No entanto, em contraste, os estudos com diltiazem e nifedipina, a seguir, mostraram inibição da CYP3A4, e níveis aumentados. Além disso, uma inibição clinicamente relevante da CYP3A4 não foi observada com o substrato modelo da CYP3A4, o midazolam.

Importância e conduta: Esses experimentos com ratos sugerem que o ginkgo pode reduzir significativamente os níveis de nicardipina pela indução da CYP3A, mas há uma evidência experimental do ginkgo mostrando aumento dos níveis de nifedipina e diltiazem. Além disso, os estudos clínicos com substratos da CYP3A4, tais como os benzodiazepínicos, não mostraram nenhuma interação farmacocinética clinicamente relevante. Por causa disso, e devido às doses utilizadas terem sido maiores que aquelas usadas em humanos, é pouco provável que os dados em animais tenham importância clínica geral.

### **i) Ginkgo + Bloqueadores do canal de cálcio; Nifedipina**

O ginkgo pode aumentar os níveis e alguns dos efeitos da nifedipina.

Evidências experimentais: Em estudo realizado com ratos, 20mg/kg de extrato de ginkgo aumentaram os níveis séricos máximos e a ASC de uma dose oral de 5mg/kg de nifedipina em aproximadamente 60%, quando administrados ao mesmo tempo. O extrato de ginkgo não teve efeito sobre a farmacocinética da nifedipina intravenosa.

Mecanismo: Dados experimentais demonstraram que o ginkgo não tem efeito significativo sobre a farmacocinética da nifedipina intravenosa, sugerindo que o ginkgo reduz o metabolismo de primeira passagem da nifedipina. O ginkgo pode, então, inibir a isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, que reduziria o metabolismo pré-sistêmico da nifedipina, um substrato da CYP3A4, e aumentaria seus níveis. No entanto, a administração simultânea de doses únicas provavelmente é insuficiente para avaliar



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP



## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

completamente a inibição da CYP3A4. Além disso, a relevância clínica da inibição CYP3A4 não foi observada com os substratos modelo convencionais da CYP3A4, tal como o midazolam.

Importância e conduta: Alguns dados clínicos sugerem que o ginkgo pode aumentar os níveis de nifedipina e os seus efeitos. Até agora se sabe que alguns cuidados devem ser tomados quando eles são usados concomitantemente. Deve ser realizado monitoramento dos sinais de efeitos adversos da nifedipina, como dores de cabeça, rubor, tontura e palpitações. Se eles se tornarem aparentes, é preciso aconselhar o paciente a interromper o tratamento com ginkgo.

### **j) Ginkgo + Cafeína**

O ginkgo não parece afetar a farmacocinética da cafeína.

Evidências clínicas: Em 12 indivíduos saudáveis, a administração de 60mg de ginkgo, 4 vezes ao dia, durante 28 dias, não afetou o metabolismo de 100mg de cafeína. A preparação de ginkgo utilizada era padronizada para conter 24% de glicosídeos flavonoídicos e 6% de lactonas terpênicas. Esses resultados foram também encontrados em um estudo posterior usando o mesmo critério, em 12 indivíduos idosos saudáveis.

Mecanismo: Esse estudo mostrou que o ginkgo não apresenta efeito clinicamente relevante sobre a isoenzima CYP1A2 do citocromo P450.

Importância e conduta: As evidências de estudos em indivíduos saudáveis sugerem que o ginkgo não afeta o metabolismo da cafeína, sendo, então, improvável que ele aumente seus efeitos adversos. A cafeína é usada como fármaco modelo para atividade da CYP1A2; por isso, os resultados sugerem que seja pouco provável uma interação farmacocinética como resultado desse mecanismo entre o ginkgo e outros substratos da CYP1A2.

### **k) Ginkgo + Ciclosporina**

A interação entre ginkgo e ciclosporina é baseada somente em evidências experimentais.

Evidências experimentais: Em um estudo realizado com ratos, 8mL/kg, do extrato de ginkgo (contendo o flavonoide quercetina, 775nM/kg) reduziram os níveis séricos máximos e a ASC da ciclosporina oral em cerca de 60% e 50% respectivamente, mas não tiveram efeito sobre a farmacocinética da ciclosporina intravenosa.

Mecanismo: Os autores sugeriram que a quercetina poderia afetar os níveis de ciclosporina devido a seus efeitos sobre a glicoproteína-P ou sobre a isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. No entanto, em estudos clínicos, o ginkgo não teve efeito clinicamente relevante sobre o substrato da glicoproteína-P, digoxina, ou sobre o midazolam, um substrato da CYP3A4.

Importância e conduta: A evidência de uma interação entre ginkgo e ciclosporina é limitada a um estudo com ratos. No entanto, o ginkgo contém flavonoides e, destes, a quercetina tem sido implicada em interações modestas com a ciclosporina em outros estudos. Com base nisso, enquanto houver evidências insuficientes para sugerir que o uso concomitante deve



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

ser evitado, há a possibilidade de que o ginkgo torne os níveis da ciclosporina menos estáveis devido à variação do conteúdo de quercetina de diferentes preparações. Alguns cuidados podem, então, ser prudentes, quando o uso concomitante for necessário.

### **l) Ginkgo + Clorzoxazona**

O ginkgo não parece afetar a farmacocinética da clorzoxazona.

Evidência, Mecanismo, Importância e Conduta: Em um estudo realizado com 12 indivíduos saudáveis, a utilização de 60mg de ginkgo, 4 vezes ao dia, durante 28 dias, não afetou significativamente o metabolismo de 500mg de clorzoxazona. A preparação de ginkgo utilizada era padronizada para conter 24% de glicosídeos flavonóidicos e 6% de lactonas terpênicas. Esses resultados foram também encontrados em um estudo posterior usando os mesmos critérios em 12 indivíduos idosos saudáveis.

A clorzoxazona é utilizada como um substrato modelo para a isoenzima CYP2E1 do citocromo P450, e esse estudo mostra que o ginkgo não tem efeito clinicamente relevante sobre tal isoenzima. Nenhuma ação é necessária com o uso combinado, e nenhuma interação farmacocinética é esperada com outros substratos da CYP2E1.

### **m) Ginkgo + Dextrometorfano**

O ginkgo não parece afetar o metabolismo do dextrometorfano.

Evidências experimentais: Em experimentos *in vitro*, doses baixas e altas de ginkgo diminuíram moderadamente e aumentaram, respectivamente, o metabolismo do dextrometorfano.

Mecanismo: O dextrometorfano é usado como substrato modelo da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450, e o estudo mostrou que o ginkgo não tem efeito clinicamente relevante sobre essa isoenzima. Estudos com debrisoquina, outro substrato da CYP2D6, também sugerem que o ginkgo não afeta a CYP2D6.

Importância e conduta: As evidências disponíveis parecem sugerir que o ginkgo não afeta a farmacocinética do dextrometorfano. Nenhuma ação é, portanto, necessária em relação ao uso concomitante dos dois.

O dextrometorfano é usado como fármaco modelo para a atividade da CYP2D6, e, então, esses resultados (juntamente aos da debrisoquina) também sugerem que é pouco provável uma interação farmacocinética clinicamente relevante entre ginkgo e outros substratos da CYP2D6.

### **n) Ginkgo + Digoxina**

O ginkgo não parece afetar a farmacocinética da digoxina.

Evidências clínicas: Um estudo realizado com oito indivíduos saudáveis demonstrou que 80 mg do extrato das folhas de ginkgo, 3 vezes ao dia, não tiveram nenhum efeito significativo sobre a farmacocinética de uma dose única de 500µg de digoxina.



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

Evidências experimentais: Em experimentos *in vitro*, o ginkgo inibiu moderadamente o transporte celular da digoxina, resultando no acúmulo intracelular de digoxina.

Mecanismo: A digoxina é um substrato da glicoproteína-P, e estudos *in vitro* sugeriram que o ginkgo pode inibir a atividade dessa proteína transportadora de fármacos, o que pode levar a níveis aumentados da digoxina. Entretanto, esse efeito não foi observado clinicamente.

Importância e conduta: O estudo clínico sugere que o ginkgo provavelmente não altera os níveis de digoxina. Então, nenhum ajuste posológico deve ser necessário caso os pacientes tratados com digoxina também desejarem usar ginkgo. Como a digoxina é utilizada como substrato modelo da glicoproteína-P, esse estudo também sugere que o ginkgo provavelmente não interage com outros fármacos substratos da glicoproteína-P. Nenhuma ação é necessária com o uso combinado.

### **o) Ginkgo + Donepezil**

O ginkgo não parece alterar a farmacocinética ou os efeitos do donepezil.

Evidências, Mecanismo, Importância e Conduta: Em um estudo farmacocinético, 14 pacientes idosos com doença de Alzheimer foram tratados com 5mg de donepezil, diariamente, por pelo menos 20 semanas, e depois receberam também 90 mg do extrato de ginkgo, tomado diariamente por mais 30 dias. O uso concomitante não afetou a farmacocinética ou a atividade colinesterásica donepezil, e a função cognitiva manteve-se inalterada. Portanto, ao longo de 30 dias, o uso simultâneo não pareceu ser nem benéfico nem prejudicial. Nenhuma ação é necessária com o uso combinado.

### **p) Ginkgo + Fenobarbital**

A interação entre ginkgo e fenobarbital é baseada somente em evidências experimentais.

Evidências experimentais: Em um estudo experimental realizado com ratos, a utilização de 0,5% de extrato de ginkgo ao dia (equivalente a aproximadamente 1,3 g/kg), durante 2 semanas, reduziu moderadamente os níveis séricos máximos de uma dose única de 90mg/kg de fenobarbital em cerca de 35%, e reduziu a ASC em cerca de 18% (não foi significativo estatisticamente). Entretanto, o tempo de sono induzido pelo fenobarbital foi reduzido consideravelmente de cerca de 8 horas para cerca de 3 horas. O extrato de ginkgo utilizado era padronizado para conter 24% de flavonoides e 9% de terpenos.

Mecanismo: O ginkgo pode induzir a subfamília da isoenzima CYP2B do citocromo P450, o que poderia aumentar o metabolismo do fenobarbital, um substrato da CYP2B6, e reduzir seus níveis. No entanto, a leve redução dos níveis observada com doses elevadas de ginkgo não explica a redução acentuada no tempo de sono.

Importância e conduta: A evidência para essa interação é limitada a um estudo animal, e as doses utilizadas foram muito mais elevadas do que



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

aquelas usadas em humanos. É, então, difícil avaliar a relevância clínica dessa interação. Parece que a interação poderia ser benéfica (sedação reduzida), mas isso está longe de ser estabelecido.

### q) **Ginkgo + Fexofenadina**

O ginkgo não parece afetar a farmacocinética da fexofenadina.

Evidência, mecanismo, importância e conduta: Em um estudo clínico, 13 indivíduos saudáveis tomaram uma única dose oral de 120mg de fexofenadina, após 4 semanas de duas doses diárias de 120mg de ginkgo, contendo 29% de glicosídeos flavonoídicos e 5% de lactonas terpênicas. A farmacocinética da fexofenadina não foi significativamente afetada. A fexofenadina é um substrato da glicoproteína-P, e os resultados desse estudo, então, sugerem que o ginkgo não afeta a atividade da glicoproteína-P. Nenhuma ação é necessária com o uso combinado.

### r) **Ginkgo + Haloperidol**

Estudos com animais sugerem que o ginkgo pode aumentar os efeitos extrapiramidais em resposta ao haloperidol, mas os estudos clínicos não detectaram esse efeito.

Evidências clínicas: O ginkgo foi usado para o tratamento da esquizofrenia como medicação aditiva aos antipsicóticos-padrão, como o haloperidol. Por exemplo, em um estudo clínico, um aumento nos sintomas positivos foi observado em 43 pacientes esquizofrênicos tratados com 360mg de extrato de ginkgo por dia e com 250µg/kg de haloperidol, diariamente, durante 12 semanas. Esse estudo não relatou quaisquer eventos adversos.

Evidências experimentais: A utilização de altas doses de extrato de ginkgo, 80mg/kg por dia, durante 5 dias, potencializou significativamente os efeitos adversos catalépticos do haloperidol, 2mg/kg, administrado a ratos no primeiro e no último dia. A resposta cataléptica ao haloperidol é usada como um modelo animal de efeitos adversos extrapiramidais.

Mecanismo: Desconhecido. O haloperidol é um antagonista do receptor D<sub>2</sub> de dopamina. Postula-se que o ginkgo pode interferir na neurotransmissão da dopamina pela eliminação do óxido nítrico, que, por sua vez, reduz a atividade locomotora.

Importância e conduta: Os autores do estudo experimental advertem que existe possibilidade de aumento dos efeitos extrapiramidais quando o ginkgo é usado com haloperidol. No entanto, nos estudos com ratos foram utilizadas altas doses, e há estudos clínicos investigando a adição de ginkgo ao haloperidol que não mencionam esse efeito adverso. Um estudo clínico especificamente sobre efeitos extrapiramidais seria necessário para investigar essa questão. Deve-se estar ciente dessa possível interação, caso haja um resultado inesperado em pacientes tratados com haloperidol e ginkgo.



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

### s) Ginkgo + Inibidores da bomba de prótons

O ginkgo induz o metabolismo do omeprazol. A maioria dos outros inibidores da bomba de prótons é provavelmente afetada de forma similar.

Evidências clínicas: Em um estudo, 18 indivíduos chineses saudáveis receberam uma dose única de 40mg de omeprazol antes e depois de um período de 12 dias de tratamento com extrato de ginkgo padronizado, 140mg, 2 vezes ao dia. Os indivíduos foram divididos em três grupos: homozigotos metabolizadores extensos da CYP2C19 (seis indivíduos), heterozigotos metabolizadores extensos da CYP2C19 (cinco) e metabolizadores fracos da CYP2C19 (sete). A ASC do omeprazol foi moderadamente diminuída em 42%, 27% e 40%, respectivamente, e os níveis plasmáticos do metabólito inativo, hidroximeprazol, foram aumentados em 38%, 100% e 232%, respectivamente. A eliminação renal do hidroximeprazol também foi reduzida com a utilização do ginkgo.

Mecanismo: Concluiu-se que o ginkgo aumenta o metabolismo (hidroxilação) do omeprazol por indução da isoenzima do CYP2C19 do citocromo P450.

Importância e conduta: esse parece ser o único estudo que examina os efeitos do ginkgo sobre inibidores da bomba de prótons. No entanto, a redução observada na ASC do omeprazol (40%) sugere que existe uma possibilidade de que o omeprazol seja menos eficaz em pacientes que tomam ginkgo. Como todos os inibidores são metabolizados pela CYP2C19 em diferentes graus, é provável que os efeitos do ginkgo vistos nesses estudos sejam similares aos de outros inibidores, embora o rabeprazol seja muito menos dependente dessa via de metabolismo.

Não há evidências suficientes para recomendar que o ginkgo deva ser evitado em pacientes tratados com IBPs. No entanto, deve-se considerar o potencial da redução de sua eficácia, particularmente quando as consequências forem sérias, como em pacientes com úlceras.

### t) Ginkgo + Inibidores da protease

O ginkgo não parece afetar a farmacocinética do lopinavir/ritonavir.

Evidências clínicas: Em um estudo realizado com 14 indivíduos saudáveis, a administração de 120mg de ginkgo, 2 vezes ao dia, por 2 semanas, não teve efeito significativo sobre a farmacocinética de 400mg/100mg de lopinavir/ritonavir, 2 vezes ao dia administrados durante 2 semanas antes da adição do ginkgo. O extrato de ginkgo foi avaliado e continha 29% de glicosídeos flavonoídicos e 5% de lactonas terpênicas.

Mecanismo: Os autores sugerem que, sem o ritonavir, os níveis de lopinavir poderiam ser reduzidos pelo ginkgo, porque eles também demonstram que o ginkgo reduz moderadamente os níveis de midazolam, provavelmente pela indução da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Como o ritonavir é um inibidor da CYP3A4, sugere-se que ele atenua a ação do ginkgo sobre o metabolismo do lopinavir. No entanto, todos os inibidores de protease são inibidores da CYP3A4 em diferentes graus, e, em outros estudos com midazolam, o ginkgo não teve efeito sobre os níveis do midazolam, nem



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

mesmo causou um pequeno aumento nos níveis, o que sugere que o ginkgo não apresenta efeito clinicamente relevante sobre a atividade da CYP3A4.

Importância e conduta: O estudo mostra que o ginkgo não altera a farmacocinética do lopinavir/ritonavir, e nenhuma precaução especial é necessária durante o uso concomitante. Isso se aplica a todos os outros inibidores da protease potencializados pelo ritonavir, os autores desse estudo recomendam evitar o ginkgo. Essa parece ser uma abordagem extremamente cautelosa, uma vez que os estudos disponíveis mostram que o ginkgo não tem um efeito clinicamente relevante sobre o substrato modelo da CYP3A4, o midazolam.

### u) **Ginkgo + Medicamentos fitoterápicos; Valeriana**

Um relato de caso descreveu sintomas psicóticos em uma mulher que tomava ginkgo e valeriana, mas uma interação não foi estabelecida como causa.

Evidências clínicas: Uma mulher de 51 anos de idade tratada com 1 a 2g de valeriana diariamente e uma quantidade desconhecida de ginkgo diariamente, e que regularmente consumia mais de 1L de vinho diariamente, foi hospitalizada após um episódio de desmaio e alterações no estado mental. Ao longo dos dias seguintes, ela exibiu uma variedade de sintomas psicóticos, incluindo alucinações paranoicas, comportamento desorganizado, ansiedade e alucinações auditivas. Seu nível de álcool no sangue foi zero na admissão e não havia evidências de abstinência do álcool durante sua internação.

Mecanismo: Desconhecido. A valeriana tem sido associada a efeitos depressores do SNC quando administrada sozinha, e o ginkgo é usado principalmente para melhorar as funções cognitivas e a perda de memória. Álcool, valeriana e ginkgo também foram todos retirados ao mesmo tempo. Esses fatores tornam difícil encontrar a causa exata dos sintomas psicóticos.

Importância e conduta: Esse parece ser o único relato de caso na literatura e, devido aos múltiplos fatores envolvidos, tal como a história de abuso de álcool, é difícil avaliar a sua importância geral. É necessário ter essa interação em mente no caso de uma reação adversa à combinação de ginkgo e valeriana.

### v) **Ginkgo + Propanolol**

A interação entre ginkgo e propanolol é baseada somente em evidências experimentais.

Evidências experimentais: Os níveis séricos máximos e a ASC de 10mg/kg de propanolol, administrado a ratos pré-tratados com 100mg/kg de extrato de ginkgo durante 10 dias, foram reduzidos em aproximadamente 40 a 45%, respectivamente, quando comparados com a utilização do propanolol sozinho. Os níveis séricos e a ASC de seu metabólito, N-desisopropilpropranolol, foram aumentados em cerca de 70 e 55%. A utilização de 10mg/kg do extrato de ginkgo não apresentou efeito.



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP



## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

Mecanismo: Os autores sugeriram que o ginkgo pode induzir a atividade da isoenzima CYP1A2 do citocromo P450, uma das principais enzimas envolvidas no metabolismo do propranolol. O ginkgo poderia, então, reduzir os níveis do propranolol pela indução de seu metabolismo.

Importância e conduta: Esse experimento com ratos sugeriu que altas doses de ginkgo podem reduzir significativamente os níveis de propranolol pela indução da CYP1A2. Contudo, um estudo em humanos usando a cafeína como um substrato modelo da CYP1A2 demonstrou que o ginkgo não afeta a CYP1A2 de forma clinicamente relevante. Portanto, é pouco provável que uma interação com propranolol baseada nesse mecanismo seja clinicamente importante.

### w) Ginkgo + Risperidona

Um caso isolado descreveu priapismo em um paciente tratado com risperidona e ginkgo.

Evidências clínicas: Um paciente esquizofrênico de 26 anos de idade, que havia sido tratado com 3mg de risperidona por dia durante os últimos 3 anos, desenvolveu priapismo, que durou 4 horas, 2 semanas após o início da utilização de 160mg de ginkgo por dia, para o tratamento de zumbidos ocasionais. O priapismo exigiu tratamento, e ambos, ginkgo e risperidona, foram interrompidos. A risperidona foi, então, reiniciada, e o paciente não relatou nenhum episódio adicional de priapismo nos 6 meses seguintes.

Mecanismo: Desconhecido. A risperidona causa priapismo raramente, provavelmente devido às suas propriedades alfa-adrenérgicas, e o ginkgo pode ter efeitos vasculares aditivos. O ginkgo provavelmente não inibe o metabolismo da risperidona pela inibição da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450, porque ele não apresenta nenhum efeito clínico sobre outros substratos da CYP2D6.

Importância e conduta: O uso do ginkgo é muito difundido, e esse parece ser o único relato na literatura de uma interação com risperidona. Sua relevância geral, portanto, é incerta. É importante levar esse fato em consideração no caso de uma resposta inesperada ao tratamento.

### x) Ginkgo + Teofilina

A interação entre ginkgo e teofilina é baseada somente em evidência experimentais.

Evidências experimentais: Em um estudo experimental com ratos pré-tratados com 100mg/kg de extrato de ginkgo ao dia, por via oral, durante 5 dias, os níveis séricos e a ASC de uma dose única de 10mg/kg de teofilina ingerida no 6º dia, foram reduzidos em aproximadamente 20% a 40%, respectivamente. A eliminação foi aumentada em 70%. Um efeito menos marcante foi observado com 10mg/kg de ginkgo (30% de aumento da eliminação). Resultados similares foram observados com 10mg/kg de teofilina intravenosa.

Mecanismo: Essa interação ocorreu provavelmente devido à indução da isoenzima CYP1A2 do citocromo P450 pelo ginkgo. A teofilina é um substrato



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

da CYP1A2 e, por induzir a atividade dessa isoenzima, é mais facilmente metabolizada e eliminada do organismo. No entanto, o ginkgo não teve nenhum efeito relevante sobre a cafeína, outro substrato da CYP1A2 em humanos.

Importância e conduta: A evidência dessa interação é limitada a dados experimentais, e a dose de ginkgo utilizada é muito maior do que a dose clínica mais comum. Um estudo em humanos utilizando a cafeína como um substrato modelo da CYP1A2 constatou que o ginkgo não afeta a CYP1A2 de forma clinicamente relevante. Portanto, uma interação com teofilina baseada nesse mecanismo provavelmente não é importante clinicamente.

### y) Ginkgo + Tolbutamida

O ginkgo não parece ter efeitos clinicamente relevantes sobre o metabolismo ou sobre os efeitos de redução da glicose sanguínea pela tolbutamida.

Evidências clínicas: Em indivíduos saudáveis, a administração de 120mg de extrato de ginkgo, 2 vezes ao dia, por 7 dias, não teve efeito sobre a taxa metabólica urinária da tolbutamida.

Em outro estudo realizado com 10 indivíduos saudáveis, a utilização de 360mg de ginkgo ao dia, por 28 dias, reduziu ligeiramente a ASC de uma dose única de 125mg de tolbutamida administrada por via oral em aproximadamente 16%, sem mudanças significativas nos outros parâmetros farmacocinéticos. O medicamento fitoterápico continha 24% de glicosídeos flavonoídicos e 6% de lactonas terpênicas. A farmacodinâmica da tolbutamida não foi alterada significativamente, embora houvesse uma tendência para atenuação de seus efeitos hipoglicêmicos pelo ginkgo (redução de 14%).

Evidências experimentais: Em um estudo experimental, 32 mg/kg de ginkgo, administrados diariamente por 5 dias antes de uma dose única de 40 mg/kg de tolbutamida, reduziram significativamente os efeitos de redução da glicose sanguínea em ratos idosos. No entanto, quando uma dose única de 100mg/kg de ginkgo foi administrada com uma dose única de 40mg/kg de tolbutamida, os níveis de glicose no sangue foram significativamente menores se comparados com aqueles obtidos com a tolbutamida isoladamente, sugerindo que o ginkgo potencializou os efeitos de redução da glicemia pela tolbutamida.

Mecanismo: Foi sugerido que o ginkgo pode induzir a isoenzima CYP2C9 do citocromo P450, por meio da qual a tolbutamida é metabolizada. Contudo, o estudo clínico mostra que o ginkgo tem pouco ou nenhum efeito clinicamente relevante sobre a CYP2C9 e, então, esses resultados também sugerem que é pouco provável a relevância clínica da interação farmacocinética entre o ginkgo e outros substratos da CYP2C9.



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

### **z) Ginkgo + Trazodona**

Uma paciente idosa com doença de Alzheimer entrou em coma após ingerir trazodona e ginkgo.

Evidências Clínicas: Uma mulher de 80 anos de idade com doença de Alzheimer entrou em coma poucos dias após começar a tomar uma dose baixa (20mg) de trazodona, 2 vezes ao dia, e ginkgo. A paciente acordou imediatamente após a administração intravenosa de 1mg de flumazenil.

Mecanismo: Foi sugerido que os flavonoides do ginkgo tiverem um efeito direto subclínico sobre o receptor benzodiazepínico. Além disso, sugeriu-se que o ginkgo aumentou o metabolismo da trazodona para seu metabólito ativo, 1-(m-clorofenil)piperazina, pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Foi sugerido que os níveis elevados do metabólito aumentaram a liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA). O flumazenil pode ter bloqueado o efeito direto dos flavonoides, fazendo, assim, com que a atividade do GABA diminuísse a níveis requeridos para haver um efeito clínico. No entanto, uma indução da CYP3A4 clinicamente relevante não foi vista com o midazolam, substrato modelo da CYP3A4.

Importância e conduta: A evidência de uma interação entre ginkgo e trazodona parece ser limitada a esse caso isolado, a partir do qual nenhuma conclusão geral pode ser obtida. É importante levar em consideração essa interação no caso de uma resposta inesperada ao uso concomitante.

### **aa) Ginkgo + Varfarina e fármacos afins**

As evidências de estudos realizados com pacientes e com indivíduos saudáveis sugeriram que o ginkgo geralmente não interage com a varfarina. No entanto, um relato isolado descreveu hemorragia intracerebral associada ao uso de ginkgo e varfarina, e há poucos relatos de sangramento associado ao uso de ginkgo isolado.

Evidências clínicas: Em um estudo randomizado, transversal, realizado com 21 pacientes estabilizados com varfarina, a utilização de 100mg de extrato de ginkgo por dia, por 4 semanas, não alterou a INR ou a dose necessária de varfarina, quando comparado com o placebo. Da mesma forma, em outro estudo com indivíduos saudáveis, dois comprimidos de Tavonin (extrato seco padronizado de ginkgo, equivalente a 2g de folhas), 3 vezes ao dia, durante 2 semanas, não afetaram nem a farmacocinética nem a farmacodinâmica (INR) de uma dose única de varfarina administrada no 7º dia. Além disso, uma análise retrospectiva de 21 casos clínicos envolvendo o uso concomitante de ginkgo e varfarina também não demonstrou nenhuma evidência de INRs alteradas.

Entretanto, um relato descreveu uma hemorragia intracerebral que ocorreu em uma mulher idosa após 2 meses do início do uso de ginkgo. Seu tempo de protrombina foi de 16,9 segundos, e seu tempo parcial de tromboplastina, de 35,5 segundos. Ela tomou varfarina continuamente durante 5 anos. O autor do relato sugeriu que o ginkgo pode ter contribuído para a hemorragia.



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP

## LITERATURA DE GINKGO BILOBA

---

Evidências experimentais: Em estudos com animais, verificou-se que a ASC da varfarina diminuiu 23,4% quando o extrato de ginkgo foi administrado, e o tempo de protrombina também foi reduzido, o que poderia sugerir que o ginkgo reduz os efeitos da varfarina.

Mecanismo: Incerto. Casos isolados de sangramento foram relatados com a utilização somente de ginkgo (que foi assunto de uma revisão). Em estudos farmacológicos, o extrato de ginkgo não alterou os parâmetros de coagulação ou a agregação plaquetária. Além disso, o estudo experimental sugere que o ginkgo pode reduzir os efeitos da varfarina. O extrato de ginkgo também não parece afetar o metabolismo de diversos substratos da isoenzima CYP2C9 do citocromo P450, sugerindo que é pouco provável uma interação farmacocinética com a varfarina, que é metabolizada por essa via.

Importância e conduta: Há evidências claras de estudos realizados com pacientes e indivíduos saudáveis de que não seria esperado que o extrato de ginkgo interagisse com a varfarina. No entanto, há um relato de caso de anticoagulação aumentada, e alguns relatos de sangramento quando foi utilizado somente o ginkgo. Essas evidências são insuficientes para justificar o aconselhamento de pacientes tratados com varfarina a evitarem ginkgo, mas eles devem ser advertidos a monitorar os primeiros sinais de hematomas ou hemorragias e informar seus médicos se surgir algum problema de sangramento.

### Referências Bibliográficas:

1. LORENZI, Harri; ABREU MATOS, F.J. **Plantas Medicinais no Brasil Nativas e Exóticas**. Instituto Plantarum, 2ª Edição, Nova Odessa – SP - Brasil, 2008.
2. WILLIAMSON, E.; DRIVER, S.; BAXTER, K. **Interações Medicamentosas de Stockley: Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos**. Editora Artemed, Porto Alegre – RS, 2012.
3. MELO, J.G; NASCIMENTO, V.T.; et al. **Avaliação da Qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumus boldus Molina*), pata-de-vaca (*Bauhinia spp.*) e ginkgo (*Ginkgo biloba L.*)**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.14, n.2, 2004.
4. GINKGO BILOBA. Disponível em: [http://www.medicinanet.com.br/bula/detalhes/6211/contra\\_indicacoes\\_ginkgo\\_biloba.htm](http://www.medicinanet.com.br/bula/detalhes/6211/contra_indicacoes_ginkgo_biloba.htm)



[Naturell Indústria e Comércio Ltda.](#)

Av. Dom Pedro I, número 957 Vila Conceição

CEP: 09991 000 - Diadema – SP