



APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DO GINKGO BILOBA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

GABRIELLY TEIXEIRA COSTA¹
FABRÍCIO MOREIRA COSTA²

RESUMO: Os fitoquímicos de plantas têm sido fundamentais na descoberta de novos medicamentos, como o *Ginkgo biloba*, considerada um “fóssil vivo”, utilizada a mais de 2000 anos na medicina tradicional chinesa, sendo originária do Japão, Coréia e China. Das folhas de *Ginkgo biloba* são extraídos diversos metabólitos responsáveis pelos efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antitumorais, antihiperlipidêmicos e antiplaquetários, melhora da circulação sanguínea e funções neuroprotetoras, como os flavonoides, terpenóides, biflavonas, ácidos orgânicos, entre outros. Pesquisas recentes indicam que o EGb761 (extrato do *Ginkgo biloba*) possui diversas funções no tratamento de doenças cardiovasculares, retinopatia diabética, Alzheimer, demência, ansiedade, vertigem e zumbido, além de aliviar fibrose hepática, pulmonar e renal. Este estudo é uma revisão integrativa, iniciada no segundo semestre de 2024, realizado a partir de pesquisas em bases de dados como SciELO, PubMed, LILACS, MEDLINE e Google Acadêmico. Foram utilizadas palavras-chave como “*Ginkgo biloba*”, “usos terapêuticos do *Ginkgo biloba*”, “flavonoides” e “terpenoides”, com seleção de artigos focados na utilização terapêutica do EGb, com prioridade para publicações recentes (2020-2024) em português, inglês e espanhol.

PALAVRAS-CHAVE: *Ginkgo biloba*; Fitoterápico; Planta medicinal.

THERAPEUTIC APPLICATIONS OF GINKGO BILOBA: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Plant phytochemicals have been fundamental in the discovery of new medicines, such as *Ginkgo biloba*, considered a “living fossil”, used for more than 2000 years in traditional Chinese medicine, originating in Japan, Korea and China. Various metabolites responsible for antioxidant, anti-inflammatory, antitumor, antihyperglycemic and antiplatelet effects, improved blood circulation and neuroprotective functions are extracted from *Ginkgo biloba* leaves, such as flavonoids, terpenoids, biflavones, organic acids, among others. Recent research indicates that EGb761 (*Ginkgo biloba* extract) has several functions in the treatment of cardiovascular diseases, diabetic retinopathy, Alzheimer's, dementia, anxiety, vertigo and tinnitus, in addition to alleviating liver, lung and kidney fibrosis. This study is an integrative review, started in the first half of 2024, carried out based on searches in databases such as SciELO, PubMed, LILACS, MEDLINE and Google Scholar. Keywords such as “*Ginkgo biloba*”, “therapeutic uses of *Ginkgo biloba*”, “flavonoids” and “terpenoids” were used, with a selection of articles focused on the therapeutic use of EGb, with priority given to recent publications (2020-2024) in Portuguese, English and Spanish.

KEYWORDS: *Ginkgo biloba*; Phytotherapeutic; Medicinal plant.

¹ Acadêmica de Graduação, Curso de Farmácia, Centro Universitário Fasipe – UNIFASIFE. Endereço eletrônico: gabriellyteixeiacs@gmail.com

² Professor mestre em Biociência Animal, Curso de Farmácia, Centro Universitário Fasipe – UNIFASIFE. Endereço eletrônico: fabmc77@hotmail.com



1. INTRODUÇÃO

Há mais de um milênio, os fitoquímicos vem sendo utilizados para o descobrimento de novos fármacos. O *Ginkgo biloba* L., da família Ginkgoaceae, é uma importante fonte para síntese de fitoterápicos por conter diversos constituintes bioativos que possuem eficácia terapêutica. O GB é uma planta antiga, caducifólia, alta e forte que detém folhas em formato de leque, além de serem lobadas irregularmente. Além disso, a árvore de GB pode atingir até 40 metros de altura. Na China, é utilizado como planta medicinal há mais de 2.000 anos, sendo encontrado em outras partes do mundo como na Europa, Ásia, Argentina, América do Norte e Nova Zelândia. Pesquisas evidenciam seu benefício terapêutico para tratamento de doenças como asma, tuberculose, problemas de pele, desconforto estomacal, bronquite, perda auditiva, bem como nervosismo, arteriosclerose, trombose, isquemia e o *Diabetes mellitus* (DAS *et al.*, 2022). O formato característico de suas folhas, odor forte e cor verde-amarela são evidenciados. Outro aspecto importante da árvore de GB é o sistema reprodutivo, em que as espécies se diferenciam em masculinas e femininas, além de que a planta utiliza de um sistema reprodutivo que dispersa “óvulos” (PAGOTTO *et al.*, 2024).

Durante a década de 1960, o extrato de *Ginkgo biloba* (EGb) foi desenvolvido em Karlsruhe na Alemanha, pelo Dr. Willmar Schwabe (XIE; ZHU, LU, 2022). O EGb é derivado das folhas da árvore de *Ginkgo*, contendo muitos constituintes como flavonoides e terpenos, utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares, retinopatia diabética, demência, delírios e também para o tratamento de zumbidos. Além disso, apesar de não ter os mecanismos exatos, o EGb também é capaz de tratar fibrose no fígado, pulmão e rins (LI YUEPING *et al.*, 2022).

Os efeitos do GB são exercidos através de suas capacidades anti-inflamatórias, antiapoptóticas, anticâncer, neuroprotetoras, cardioprotetoras, hepatoprotetoras, antibacterianas, antivirais, reno e pulmoprotetoras, além de propriedades anti-osteoporose, retinoprotetoras, anti-adipogênicas e antimelanogênica (ZONOUZ; RAHBARDAR; HOSSEINZADEH, 2024). Além disso, o extrato possui atividades hipotensivas, anti-obesidade, imunoestimulantes e antidepressivas (EISVAND; RAZAVI; HOSSEINZADEH, 2020; FANG *et al.*, 2020). O EGb também é conhecido e utilizado como um suplemento nutricional, além de ser utilizado para tratamento de doenças como o Alzheimer, melhora da função cognitiva e outros distúrbios neurológicos (BOATENG; YANG, 2022).

Nas últimas décadas, o GB vem sendo extraído através de processos que envolvem diversas etapas, variando de acordo com o fabricante. A priori, as folhas são colhidas das árvores enquanto estão verdes por estarem mais ricas em compostos ativos, maximizando o potencial medicinal da planta. Após o processo de secagem, as folhas são comprimidas em fardos, os quais recebem a adição de solventes, como água, acetona ou etanol. Logo em seguida, há a remoção do solvente utilizado e posterior purificação do extrato obtido por purificação líquido-líquido, visando eliminar substâncias indesejadas como as biflavonas, ácidos ginkólicos, entre outros, visto o seu potencial alergênico, citotóxico e carcinogênico. O processo também contribui para o aumento de substâncias terapêuticas, como flavonoides e terpenos (SILVA; MARTINS, 2022).

Os denominados fitoquímicos da planta podem ser categorizados como terpenoides, ácidos graxos, alilfenóis, aminoácidos, polifenóis, sais inorgânicos, bem como ácidos orgânicos, lipídios e carboidratos. O extrato de GB também possui flavonoides, glicosídeos, Ginkgolídeos e bilobalídeos, estes que são responsáveis por estimular o fluxo sanguíneo, assim como exercer funções antioxidantes, antivertigem e melhoradoras de memória (LI JUNCHI *et al.*, 2022). O EGb possui também lactonas, proantocianidinas e polissacarídeos em suas folhas, sendo que foi demonstrado que esta contém cerca de 24% de glicosídeo de flavonol, 6% de terpenos (2,6% a 3,2% de bilobalídeos), 2,8% a 3,4% Ginkgolídeos nas frações A, B, C e J. Ademais, os glicosídeos de flavonol são convertidos em três agliconas (quercetina, isorhamnetina, kaempferol) por reações hidrolíticas (DOĞAN; FIDAN; ŞAHİN, 2023).



Diante desse contexto, torna-se relevante revisar a literatura mais recente para aprofundar o conhecimento sobre as aplicações e segurança do extrato de *Ginkgo biloba*. O objetivo deste estudo é realizar uma análise abrangente da literatura científica atual sobre os efeitos terapêuticos do *Ginkgo biloba*, com ênfase nas interações medicamentosas, principais constituintes fitoquímicos e evidências clínicas relacionadas ao uso de seu extrato.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico da espécie e os principais metabólitos

O GB é conhecido como árvore Maidenhair ou *Ginkgo*, sendo a única espécie dióica viva da família Ginkgoaceae. Esta espécie desenvolve-se somente em pequenas populações naturais no sudeste da China, entretanto, é cultivada em toda a China e no mundo. Possui morfologia conservadora e uma notável estabilidade genética, além de grande genoma, alta tolerância aos fatores de estresse (abiótico e biótico) e reprodução dióica. A alta tolerância justifica-se não apenas pelo fato de ser conhecida como “fóssil vivo”, mas também pela sobrevivência da árvore à bomba atômica de Hiroshima. As árvores machos são comumente utilizadas na horticultura devido ao odor forte que as fêmeas exalam. Esse odor se dá por dois compostos voláteis: ácidos butanóico e hexanóico, que se localizam na sarcotesta. Atualmente, árvores com mais de 200 anos são encontradas (ŠAMEC *et al.*, 2022).

É uma árvore nativa de países como Japão, Coréia e China, não possuindo variabilidade na morfologia, sendo assim classificada em uma divisão separada denominada Ginkgophyta (DA SILVA; DE RODRIGUES LEITÃO, 2021). Esta planta é uma árvore dióica com o macho e órgãos reprodutivos femininos em árvores separadas. Possuem em média 30 metros de altura e 7 metros de circunferência, com folhas que ficam amarelas-douradas antes de caírem. Começam a reproduzir-se após cerca de 20 anos, desenvolvendo-se sementes (nozes) com uma camada carnuda externa (frutas). Além disso, é melhor cultivada em regiões que fornecem chuvas suficientes (aproximadamente 90 cm/ano) e uma temperatura de inverno não inferior a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (AKABERI *et al.*, 2023).

O extrato de GB foi introduzido pelo Dr. Wilmar Schwabe na década de 60, com nome comercial Tebonin em forma farmacêutica de gotas, na Alemanha. Posteriormente, fora desenvolvido um extrato mais concentrado e puro denominado EGb761, utilizado por via oral em comprimidos revestidos, sendo o primeiro fitoterápico sintetizado a partir da planta e que existe até hoje, comercializado em cerca de mais de 70 países com nomes comerciais variados (VALENTE, 2021).

Utilizado na medicina e em recursos alimentares, o GB ocupa um lugar relativamente importante na cultura alimentar tradicional chinesa. Através de diferentes métodos de processamento, o GB pode ser utilizado para fazer iguarias tradicionais como o vinho de frutas brancas, frutas brancas assadas com sal e frango com frutas brancas. Em contrapartida, a presença de componentes alergênicos e tóxicos no EGb, como os ácidos ginkólicos, 4'-O-metilpiridoxina (MPN) e seu glicosídeo (MPNG), limitam a ingestão dele pelos humanos (WANG *et al.*, 2022).

Um dos principais metabólitos presentes na planta são os terpenóides, como os bilobalídeos (sesquiterpeno) e Ginkgolídeos (diterpenos), que são os únicos aqueles que contêm t-butil $[\text{C}_{17}(\text{CH}_3)_3]$. Estas substâncias desempenham um papel importante na proteção e tratamento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Os bilobalídeos e Ginkgolídeos estão presentes em todas as partes do GB, como sementes, entretanto, um maior conteúdo total de terpenóides foi encontrado no embrião e endosperma (BIERNACKA; ADAMSKA; FELISIAK, 2023).

Além disso, cabe citar os flavonóides que estão presentes nas folhas de GB e que têm capacidade antioxidante e antienvhecimento, apresentando excelentes efeitos terapêuticos para uma gama de doenças neurológicas. Estes são uma classe importante de metabólitos secundários naturais



encontrados em samambaias, musgos e plantas com sementes (gimnospermas e angiospermas) e geralmente se acumulam na forma de glicosídeos nos vacúolos das células vegetais. Eles são uma classe de compostos polifenólicos de baixo peso molecular com uma estrutura C₆-C₃-C₆. De acordo com o grau de oxidação da estrutura C₃ e a posição da conexão do anel B, os flavonóides geralmente podem ser divididos em flavonas, flavonóis, isoflavonas, flavanonas, flavonóides, antocianidinas, além de chalconas. Com o passar do tempo, cerca de 110 tipos de flavonóides pertencentes a estas sete classes com estruturas inequívocas foram relatados, muitos dos quais são detectados em folhas de GB (GUO *et al.*, 2023).

Os biflavonóides são uma classe de compostos formados pela polimerização de dois núcleos de flavonóides através de ligações C-C e geralmente são componentes químicos característicos das gimnospermas. Até agora, treze biflavonóides foram isolados e identificados a partir de folhas de GB, incluindo ginkgetina, 7'-O-β-D-glucosil-ginkgetina, isoginkgetina, 7'-O-β-D-glucosil-isoginkgetina, 2,3 -diidroisoginkgetina, 2,3-dihidrosciadopitycina, amentoflavona, bilobetina, sesquojaflavona, podocarpusflavona A, 7-metoxi-amentoflavona, 5'-metoxibilobetina e ciadopitycina. Tais metabólitos apresentam diversos efeitos farmacológicos, como cardioprotetor, anti-inflamatório, antioxidante e também neuroprotetor (TAO *et al.*, 2022).

O kaempferol é um dos constituintes mais importantes do GB, bem como sua ação é responsável pela regulação positiva da subunidade catalítica da glutamato-cisteína ligase (GCLC), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), proteína 2 do linfoma de células B (Bcl-2) e GSH. Este metabólito acaba por inibir a geração de ROS, eliminando radicais livres e protegendo eficientemente as células neuronais contra lesões oxidativas (AKANSHISE; ANGELOVA, 2023). Além disso, o extrato de GB também contém alguns poliprenóis na forma de ésteres acéticos. Os ésteres prenilacéticos acabam por não apresentar efeitos adversos. Além disso, os poliprenóis do GB detêm diversas bioatividades, como atividade antibacteriana, anticancerígena, antiviral, entre outras (BOATENG, 2023).

2.2 Usos terapêuticos do fitoterápico

Os Ginkgolídeos, de forma mais específica o Ginkgolídeo B, que estão presentes no GB, tem como ação a inibição da ativação plaquetária, que resulta na vasodilatação endotelial. Além disso, os flavonoides acabam por liberar e recapturar a serotonina (neurotransmissor), impedindo a formação de radicais livres e a formação de óxido nítrico, além de outras funções (GUEDES *et al.*, 2020). O GB pode também ser utilizado para tratamento de problemas respiratórios e cardiovasculares, infecções da bexiga e abuso de álcool. Este potencial é atribuído a presença de compostos bioativos como os terpenóides, flavonóides, polifenóis e também os ácidos orgânicos (BARBALHO *et al.*, 2022).

O EGb também é indicado para transtornos cognitivos: demência, insuficiência vascular cerebral, recente perda de memória, vertigens, zumbidos (tinidos), cefaléia, além do tratamento de instabilidade emocional com ansiedade. Os pacientes com doença de Alzheimer que o utilizam apresentam uma melhora modesta no desempenho cognitivo e social (DA SILVA; DE RODRIGUES LEITÃO, 2021). Este extrato também tem sido capaz de melhorar os sintomas da discinesia tardia, por meio de efeitos neuroprotetores e regulatórios. O genótipo do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) está envolvido na regulação da eficácia do EGb no tratamento dessa doença, o que pode estar relacionado à regulação dos níveis séricos de BDNF (LYU *et al.*, 2024).

O efeito neuroprotetor do GB se relaciona à inibição do processo inflamatório, inibição da apoptose, redução do nível da proteína precursora amilóide (APP), incluindo Aβ, enquanto aumenta a proliferação celular no hipocampo. O mecanismo exato do efeito neuroprotetor do extrato a nível celular não é totalmente compreendido, entretanto, inclui: 1) eliminação de radicais livres, 2) melhoria da função mitocondrial, 3) redução da viscosidade sanguínea, 4) modulação dos níveis de



serotonina em várias regiões de o cérebro, 5) aumento do nível de dopamina no córtex pré-frontal (NOWAK *et al.*, 2021).

Os efeitos do GB na cognição são avaliados em adultos e idosos, fornecendo um aumento da velocidade de processamento cognitivo e as habilidades gerais de memória, que se dá pela presença de terpenos e flavonoides. O GB atua na prevenção da neurotoxicidade pelo beta-amilóide, na proteção contra danos oxidativos e efeitos inibidores da ativação da caspase-3, na inibição de vias apoptóticas e agregação de beta-amilóide, contribuindo para prevenção de Alzheimer e outras demências (LOPES *et al.*, 2020).

Além disso, o EGb é potencialmente utilizado na terapêutica para a doença de Parkinson, a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, que, no entanto, carece de tratamentos eficazes e seguros. O EGb é utilizado na forma de pílula conta-gotas, sendo uma preparação chinesa exclusiva do extrato da folha exibindo efeitos antioxidantes e neuroprotetores, sendo potencial como terapia alternativa para a doença (YU *et al.*, 2021). Além disso, pacientes que sofreram acidente vascular cerebral isquêmico acabam por correr um risco de comprometimento cognitivo e, dessa maneira, o extrato EGb761 pode ser utilizado para prevenção (CUI *et al.*, 2023).

Outro fator importante relaciona-se ao óxido nítrico (NO), este que possui inúmeras funções dependendo do ambiente celular em torno de sua liberação. Quando em condições fisiológicas normais, o EGb acaba aumentando os níveis de NO, levando à vasodilatação e ao aumento do fluxo sanguíneo. Além disso, regula positivamente expressão genética, ativando enzimas para síntese de NO (eNOS) e modulação de vias moleculares que culminam na produção de NO. O NO é responsável pela regulação do fluxo sanguíneo através de moléculas vasodilatadoras como bradicinina, histamina, acetilcolina, substância P e insulina. Após esta ativação, a eNOS tem uma afinidade aumentada por cálcio, o que culmina no aumento da contratilidade muscular e na vasodilatação adicional (LABKOVICH *et al.*, 2020).

O extrato também é utilizado na insuficiência vascular cerebral, perda de memória recente, dor de cabeça e vertigem. O GB aumenta o fluxo sanguíneo e com isso o suprimento de oxigênio para as células, protegendo os tecidos de danos que são consequentes da falta de O₂ (RADUNZ *et al.*, 2020). O GB é capaz de reduzir a intensidade, a frequência e a duração da síndrome vertiginosa, entretanto, são necessários mais estudos para estabelecer a eficácia do extrato no tratamento da vertigem (NGUYEN; ALZHRANI, 2023).

O EGb também foi capaz de prevenir ou retardar a progressão da aterosclerose em modelos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* para aterosclerose, sugerindo seu potencial terapêutico em doenças cardiovasculares e cerebrovasculares que envolvem a aterosclerose como base patológica (YE *et al.*, 2023). Além disso, pesquisas existentes forneceram informações importantes sobre seu efeito de proteção miocárdica no tratamento da cardiomiopatia (LI *et al.*, 2021).

As propriedades terapêuticas do GB também incluem o tratamento de cardiomiopatia diabética, doenças neurodegenerativas, catarata, perda auditiva, lesão miocárdica, bem como lesões neuronais do hipocampo, alterações testiculares na morfometria e em danos no fígado. Suas propriedades antioxidantes e expressão de enzimas antioxidantes reduzem as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, o que contribui para a redução da peroxidação lipídica. Ao inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF- α , é estabelecida sua capacidade anti-inflamatória. É utilizado também para diabetes, síndrome metabólica e na colite isquêmica, devido a presença de compostos como bilobalídeos, de isoramnetina, quercetina, kaempferol e dos Ginkgolídeos A, B e C (DE SOUZA, 2020). Os efeitos preventivos e terapêuticos do GB na nefropatia diabética foram confirmados por vários experimentos em animais. O GB pode reverter o aumento da glicemia de jejum, proteína urinária de 24 horas, nitrogênio ureico sanguíneo e creatinina, além de melhorar a alteração da ultraestrutura renal em ratos com a doença (WANG; YUAN; ZOU, 2020).



O efeito hipoglicêmico do EGb tem sido amplamente relatado. Estudos com camundongos diabéticos demonstram que quando administradas doses altas, médias e baixas (300, 200 e 100 mg) de GB em 30 dias de tratamento, os níveis de glicose no sangue nas diferentes doses foram significativamente inferiores aos do grupo controle. Em doses elevadas, o EGb culmina em um efeito hipoglicêmico dependente da dose e do tempo (SUN *et al.*, 2021). Além disso, o GB também é capaz de diminuir os níveis de triglicerídeos e o peso corporal em pacientes diabéticos. Tais efeitos ocorrem sem afetar a função dos rins e fígado, os quais são frequentemente afetados pelo diabetes descontrolado (BARRETO; COLI; DE ANDRADE, 2024). O EGb também apresenta efeitos farmacológicos ao inibir a resistência à insulina, melhorar a esteatose hepática e aliviar a lesão hepática (LI *et al.*, 2021). O EGb761 também demonstrou propriedades vasorreguladoras, vasoprotetoras e de aumento do fluxo sanguíneo em ensaios clínicos (HORT; DUNNING; HOERR, 2023).

Além desse fator, o GB atua em distúrbios metabólicos. As dietas ricas em gordura contribuem para a patogênese da obesidade, alterando a regulação do metabolismo periférico e o consumo de alimentos ao nível do sistema nervoso central (SNC), o que leva ao ganho de peso, aumento da tolerância à insulina e outros distúrbios de ordem metabólica. O GB reduz o peso corporal, além de diminuir os níveis plasmáticos de colesterol e TG, ao mesmo tempo que aumenta significativamente os níveis de HDL-C. Além disso, no tecido aórtico, reduz os níveis de MDA enquanto aumenta os níveis de glutathione (GSH) (DAS *et al.*, 2022).

A infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus-2 (SARS-CoV-2) associa-se a aos distúrbios inflamatórios e ao desenvolvimento de estresse oxidativo em casos extremos. Portanto, substâncias anti-inflamatórias e antioxidantes podem aliviar essas complicações. O EGb tem seu efeito antiviral mediado por diferentes mecanismos, que acabam incluindo o bloqueio da protease semelhante à 3-quimotripsina do SARS-CoV-2, que fornece eficácia transvariante. Além disso, o EGb impede o desenvolvimento de distúrbios inflamatórios pulmonares através da diminuição da atividade da elastase dos neutrófilos, da liberação de citocinas pró-inflamatórias, da agregação plaquetária e da trombose. Dessa forma, o EGb pode atenuar a lesão pulmonar aguda e a síndrome do desconforto respiratório agudo no acometimento por COVID-19 (AL-KURAI SHY *et al.*, 2022).

O GB também é capaz de reduzir o risco de asma, sepse e outras doenças respiratórias. O ácido ginkgólico presente no extrato pode inibir a fusão e síntese de proteínas virais, inibindo assim o vírus Herpes Simplex tipo 1 (HSV-1), a replicação do genoma no citomegalovírus humano (HCMV) e as infecções do vírus Zika (ZIKV). Além disso, tem sido usado topicamente como um agente eficaz em lesões vigorosas, incluindo o vírus varicela-zoster, HSV-1 e HSV-2 (IBRAHIM; RAMADAN; MOHAMMED, 2021). Ademais, o uso do EGb para fins antibacterianos tem sido objeto de pesquisas há muito tempo. Foram testadas *in vitro* as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, ocorrendo inibição da atividade, sendo que força do efeito depende do patógeno testado e a dose/quantidade da substância utilizada (BIERNACKA; ADAMSKA; FELISIAK, 2023).

O EGb761 também é conhecido pela atividade antitumoral. Os polissacarídeos do extrato suprimem a proliferação de células de câncer de mama e células cancerosas do endométrio. As cápsulas desse fitoterápico podem ser usadas no tratamento de câncer gástrico, por aumentar a taxa de apoptose e células tumorais de indução e diferenciação. Além disso, folhas de GB também podem ser enriquecidas com polissacarídeo contendo selênio (Se-GBLP), demonstrando efeito antitumoral especialmente contra células de câncer de bexiga através da alteração da expressão de Bcl-2, induzindo muitas alterações em membrana mitocondrial e liberando citocromo C para citosol (OKHTI; ABDALAH; HANNA, 2021).

Além disso, os extratos de sementes de GB induzem positivamente a expressão do citocromo P450 (CYP) 1B1, o que acaba inibindo a proliferação de células de câncer de mama. Em estudos in



vitro, o EGb diminuiu os percentuais de células G2-M, inibindo a proliferação de células de hepatoma. Ademais, os polissacarídeos das sementes GB também tornam as microvilosidades mais finas e formam corpos de apoptose nas células esféricas e ao redor delas para promover a apoptose nas células do hepatoma (LOU *et al.*, 2022).

O GB também afeta as funções reprodutivas femininas: afeta o folículo e oogênese ovariana, a embriogênese, promove a apoptose das células da granulosa ovariana, reduz sua proliferação e a liberação de hormônios ovarianos. Entretanto, seus constituintes como amifostina, leuprorrelina, quercetina e kaempherol podem promover funções ovarianas. Isto pode indicar a existência de constituintes anti-reprodutivos da planta, como o Ginkgolídeo B e a alopregnenolona e também de constituintes promotivos da reprodução (SIROTKIN, 2021).

Descobriu-se também ser vantajoso utilizar o EGb 761 como agente preventivo contra danos gastrointestinais causados pela irradiação. Foi demonstrado que o EGb761 protege contra úlceras estomacais induzidas experimentalmente. Descobriu-se que o pré-tratamento com EGb 761 antes da isquemia-reperfusão reduz os níveis de mieloperoxidase e malondialdeído e diminui os danos à mucosa intestinal. O extrato de GB inibe úlcera induzida por estresse em ensaios clínicos com ratos. Além disso, o extrato apresenta efeitos protetores da mucosa gástrica, reduzindo tanto o número quanto a gravidade das lesões da mucosa gástrica induzidas pela indometacina de maneira dose-dependente. Em outro estudo, a administração de GB melhorou as lesões gástricas, com uma diminuição significativa no escore de úlcera, MPO e IL-1 β e um aumento significativo no GSH, no conteúdo de muco e no pH gástrico (ABD-ELDAYEM, 2022).

Atualmente, estudos descrevem que o GB pode ter utilidade na terapia de transtornos de ansiedade e medo. A administração sistêmica do extrato acaba por promover a extinção do medo, sendo um efeito baseado na modulação de neurotransmissores (ZAMBERLAM; DOS SANTOS, 2021). Devido a modulação de neurotransmissores, o GB pode ser útil como um tratamento suplementar para depressão moderada e ansiedade, mas mais estudos são necessários para confirmar tal efeito. Ademais, o EGb tem sido tradicionalmente associado ao apoio à saúde sexual e à melhoria da libido. Na antiga medicina chinesa, acreditava-se que aumentava a fertilidade e a vitalidade sexual (TALREJA; TIWARI, 2023).

Apesar de diversos medicamentos antiepilépticos terem sido desenvolvidos, a maioria deles não tem efeito sobre o comprometimento cognitivo de epilepsia refratária. Além disso, esses medicamentos também causam múltiplos efeitos colaterais, incluindo humor depressivo, psicose, aumento irritabilidade e comportamento agressivo. Portanto, existem pesquisas atuais para desenvolver soluções mais seguras e medicamentos antiepilépticos eficazes, especialmente para epilepsia refratária. Recentemente, muitos produtos fitoterápicos têm sido apontados como tendo atividade anticonvulsivante. Entre essas ervas está o extrato de *Ginkgo biloba* (ESSAWY *et al.*, 2022).

Além desse fator, o sabe-se que a fisiopatologia do TDAH está associada à disfunção neurobiológica. Embora os psicoestimulantes sejam reconhecidos como medicamentos terapêuticos de escolha para pacientes com TDAH, os efeitos colaterais podem ser motivo de preocupação. O GB é um fitoterápico promissor que pode modular o sistema neuronal em uma condição semelhante ao TDAH. O efeito benéfico nos sintomas semelhantes aos do TDAH pode estar relacionado à modulação do sistema por novos mecanismos moleculares. O GB modula a sinalização de dopamina, serotonina e norepinefrina, os glicosídeos flavonóides e trilactonas terpênicas são os dois principais componentes fitoquímicos presentes nas preparações do extrato, que podem apresentar atividades antioxidantes e neuroprotetoras (SHARMA *et al.*, 2021).

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica que afeta o SNC, incluindo cérebro e a medula espinhal. Há muitas maneiras pelas quais os extratos de ervas podem ser usados no tratamento da esclerose múltipla, como seus efeitos anti-inflamatórios. Uma vez que a inflamação contribui significativamente para os danos no SNC na EM, estes extratos podem ajudar a reduzir a



inflamação e prevenir danos adicionais. Plantas herbais como o GB têm efeitos antioxidantes que podem ajudar a proteger contra danos oxidativos e reduzir a gravidade dos sintomas da esclerose múltipla. O GB também demonstra efeitos neuroprotetores, que podem ajudar a proteger as células nervosas do SNC contra danos e melhorar os sintomas da EM (GUPTA *et al.*, 2023).

A Tabela 1 sintetiza os principais metabólitos do extrato de *Ginkgo biloba*. Além dos usos terapêuticos já mencionados, o extrato EGb761 possui diversas outras funções farmacoterapêuticas descritas na literatura. As Tabelas 2 e 3 apresentam esses efeitos fisiológicos de forma resumida:

Tabela 1. Principais metabólitos do *Ginkgo biloba*

Flavonoides	Terpenoides	Biflavonas	Ácidos orgânicos	Outros
Quercetina	Bilobáldido	Ginkgetina	Ácido ferrulíco e p-coumárico	Lignanais
Kaempferol	Ginggólido A	Bilobetina	Ácido 3-metoxi-4-hidroxi benzoico	Proantocianidinas
Glucósidos	Ginggólido B	Ácido ginggólico	Ácido 3,4-dihidroxi benzoico	Poliprenóis
Isorhamnetina	Ginggólido C		Ácido 6-hidroxi quinurénico	Polissacarídeos
	Ginggólido J		Ácido hidroxi benzoico	4-O-metilpirodoxina
			Ácido fenólico	Diterpenos

Fonte: Adaptado de DAS *et al.*, 2022.

Tabela 2. Efeitos farmacológicos mais descritos

Efeitos hipolipemiantes	Depleção de triglicerídeos Depleção de LDL Aumento de HDL
Efeitos antidiabéticos	Depleção de FBG Aumento de níveis insulínicos plasmáticos Queda da resistência hepática à insulina
Efeitos antiobesidade	Queda do consumo de energia Aumento da sensibilidade à insulina
Efeitos hipotensores	Inibição de ACE Vasodilatação Aumento na expressão de NOS
Efeitos antidiabéticos	Queda de FBG Aumento do nível de insulina no plasma Aumento da sensibilidade à insulina
Efeitos antioxidantes	Queda de ROS Queda de MDA Aumento de GSH Aumento de SOD
Efeitos anti-inflamatórios	Queda na expressão de NF-KB Queda na expressão de TNF-alfa Aumento na expressão de IL-10

Fonte: Adaptado de EISVAND; RAZAVI; HOSSEINZADEH, 2020.



Tabela 3. Outras indicações terapêuticas

Renoprotetor	O EGb previne efeitos tóxicos do tetracloreto de carbono (CCl ₄) no rim, inibe os impactos nocivos do TiO ₂ nas células renais, reduz a resposta inflamatória e aumenta a atividade antioxidante. É benéfico na nefropatia diabética, previne fibrose renal, melhora das células β pancreáticas, função renal, doença renal crônica e lesão renal induzida por hipertensão.
Hepatoprotetor	É eficaz em travar o desenvolvimento de fibrose hepática e hepatite crônica. Protege o fígado dos danos causados pelo tetracloreto de carbono. É por vezes utilizado para tratar lesões hepáticas agudas ou crônicas
Pancreatite aguda	Altamente vantajoso em caso de pancreatite aguda. O extrato reduz a amilase sérica e também o nível de lipase. Esta ação do extrato depende do efeito de eliminação de radicais livres.
Glaucoma	Eleva a velocidade diastólica final da artéria oftálmica e não produz nenhum efeito sobre a pressão arterial sistêmica, pressão intraocular ou frequência cardíaca. Aumenta o fluxo sanguíneo ocular, interrompe a perda do campo visual.
Antagonista do fator de plaquetas	O fator ativador plaquetário é um fosfolípido que atua como ativador e também como mediador na função de muitos leucócitos, agregação plaquetária e processo inflamatório. Ginkgólida, que é o terpeno presente na planta, foi relatado com atividade antagonista única do fator ativador de plaquetas.

Fonte: Adaptado de MORE *et al.*, 2021; AKABERI *et al.*, 2023.

2.3 Interações descritas na literatura

O GB é capaz de potencializar a ação dos agentes trombolíticos, antiplaquetários e anticoagulantes (como alteplase, ácido acetilsalicílico, heparina e varfarina), bem como aumentar o risco de hemorragia intracerebral. O GB inibe o fator de ativação plaquetária devido à presença do Ginkgolídeo B. Além disso, o fitoterápico interage com o anti-hipertensivo nifedipino ao aumentar as reações adversas do segundo fármaco, tais como dor de cabeça, rubor e edema de tornozelo. Outrossim, o uso concomitante de GB e ticlodipina aumenta o tempo de hemorragia em 150%. O GB também aumenta a ação do clopidogrel e de anti-inflamatórios não esteroidais, como o naproxeno e o ibuprofeno, ao aumentar o risco de sangramentos (DA SILVA; DE RODRIGUES LEITÃO, 2021; FURLAN; USHIROBIRA, 2021; GOMES; PINHEIRO; DOS SANTOS LIMA, 2022).

O extrato de GB quando combinado com aspirina inibiu a agregação plaquetária de forma mais eficaz. A combinação apresentou efeitos antiplaquetários sinérgicos na agregação plaquetária induzida por ácido araquidônico, e efeitos antiplaquetários aditivos ocorreram na agregação plaquetária induzida por PAF, ADP e colágeno. O extrato é capaz de interferir na agregação plaquetária através da via do AMPc, do metabolismo do ácido araquidônico e da via de sinalização do cálcio, e a aspirina poderia regular a agregação plaquetária através do metabolismo do ácido araquidônico e da ativação plaquetária. Experimentos ELISA mostraram que EGb combinado com aspirina poderia aumentar os níveis de AMPc nas plaquetas em repouso e diminuir os níveis de TXB₂ e PAFR (KE *et al.*, 2021).

As interações do tipo medicamentosas são divididas em farmacodinâmicas e farmacocinéticas. As primeiras se apresentam na sinergia ou antagonismo, enquanto a segunda



relaciona-se com alterações de absorção, bem como transformação de bioativos. As interações de GB com cinarizina acabam por aumentar a depressão do SNC em 50%, enquanto a interação com atenolol pode levar a bradicardia e hipotensão em 25% dos casos. Enquanto isso, a utilização de amitriptilina com GB pode levar a uma depressão do SNC. Medicamentos como omeprazol se utilizado concomitantemente ao GB podem diminuir a concentração plasmática do primeiro, reduzindo sua eficácia e segurança. Além disso, o GB aumenta os efeitos adversos de nifedipino e reduz a disfunção sexual causada por fluoxetina (DA SILVA; DA SILVA COLINO; NETO, 2021).

O GB é um indutor e inibidor da enzima hepática citocromo-P450. Esse fitoterápico é capaz de aumentar a depuração e metabolismo da teofilina devido à indução do CYP1A2, entretanto, diminui a depuração renal e o efeito terapêutico do omeprazol por causa da hidroxilação via CYP2C19. Além disso, aumenta os níveis séricos de diltiazem pela inibição da CYP3A, e aumenta a concentração máxima de talinolol pela inibição da mesma enzima. O uso de GB com medicamentos antirretrovirais (nevirapina, rilpivirina, doravirina e elvitegravir) também podem ser afetados pela indução ou inibição de CYP3A4 (AHMAD *et al.*, 2021).

O extrato de GB interage também com a baicalina, uma planta denominada *Scutellaria baicalensis* utilizada para saúde capilar. Em ensaios laboratoriais, os resultados mostraram que O GB e SB isoladamente apresentam melhores atividades separadamente do que em misturas, a maioria das interações exibindo diferentes graus de antagonismo (DELERUE *et al.*, 2021). Para melhorar exemplificar as demais interações encontradas entre o *Ginkgo biloba* L. e outras substâncias (incluem-se medicamentos, ervas, suplementos, alimentos, entre outros), as Tabela 4 e Tabela 5 demonstram os achados na literatura atual:

Tabela 4. Pontenciais interações medicamentosas com *Ginkgo biloba*

Medicamento	Efeito
Ibuprofeno/AAS	Aumento do risco de hemorragia
Omeprazol	Aumento do efeito do omeprazol
Hidroclorotiazida/Clortalidona	Aumento da pressão arterial
Varfarina	Aumento do risco de hemorragia
Nifedipino	Aumento de reações adversas
Diazepam	Induz convulsões, antagonização de efeitos
Nortriptilina	Aumento do risco de convulsões, arritmias, efeitos colaterais
Trazodona	Risco de ataxia, sonolência, coma
Fluoxetina/Paroxetina	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica e convulsões
Carbamazepina/Valproato de Sódio	Aumento do efeito terapêutico
Risperidona	Risco de priapismo

Fonte: Adaptado de TEIXEIRA *et al.*, 2021.

Tabela 5. Interações de ervas, suplementos e alimentos com o *Ginkgo biloba*

Substância	Mecanismo de ação	Efeito
<i>Ginseng</i>	Não evidenciado	↑ Desempenho cognitivo
<i>Bacopa monnieri</i>	Inibição de PAF	↑ Função cognitiva
<i>Cannabis</i>	Não evidenciado	Rabdomiólise
Garra do diabo/Chá verde	Não evidenciado	Interação moderada
<i>Silybum marianum</i>	Antioxidante e antiangiogênico	Anticâncer
Fosfatidilserina, vitamina E/piridoxina.	Sinergismo	↑ Função cognitiva
Fosfatidilserina	Inibição de PAF/neuroprotetor	↑ Função cognitiva
Pirodoxina	Não evidenciado	Neurotoxicidade
Biflavonas	Inibição de PAF, COX2, cAMP, fosfodiesterase	↓ Asma associada a inflamação

Fonte: Adaptado de AHMAD *et al.*, 2021.



2.4 Efeitos adversos mais relatados

As organizações de monitoramento da segurança de medicamentos recebem relatos de atraso no Tempo de Protrombina (TAP), aumento Tempo de Coagulação (TC), hematomas subcutâneos e hemorragia cerebral relacionados ao uso de *Ginkgo biloba* (BANEERJEE, 2021). O extrato de GB apresenta muitas vantagens, mas quando aplicado em altas doses pode ser tóxico para as células, ou seja, pode aumentar a fragilidade dos glóbulos vermelhos humanos, influenciar a morfologia celular e induzir o consumo de glutathione (SARECKA-HUJAR; SZULC-MUSIOL, 2022).

O GB também pode causar problemas gastrointestinais em alguns indivíduos, como dor de estômago, diarreia ou constipação. Além disso, algumas pessoas podem experimentar reações alérgicas ao extrato, que pode se manifestar como erupções cutâneas, coceira ou urticária. As reações alérgicas graves, embora raras, podem resultar em dificuldade para respirar e exigir atenção médica imediata. Os indivíduos também podem sentir dores de cabeça e tonturas quando usado em doses mais elevadas. Ademais, tem sido associado a um risco aumentado de convulsões, particularmente em indivíduos com histórico de epilepsia ou naqueles suscetíveis a convulsões. Outrossim, gestantes ou lactantes devem evitar o uso de GB devido a dados de segurança limitados nestas populações (TALJERA; TIWARI, 2023).

As sementes de GB também contêm alguns ingredientes prejudiciais. O consumo excessivo de sementes GB pode causar intoxicação alimentar. A Ginkgotoxina (4'-O-metilpiridoxina, MPN) e a Ginkgotoxina-5'-glicosídeo (4'-O-metilpiridoxina-5'-glicosídeo, MPNG) são os principais ingredientes tóxicos das sementes de *Ginkgo* e têm sido estudados intensamente. Os componentes tóxicos nas sementes podem ser cianeto, ácidos ginkólicos, proteínas alérgicas e análogos de MPN (ZHANG *et al.*, 2023).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado no segundo semestre de 2024 e trata-se de uma revisão integrativa, baseada em pesquisas feitas em várias bases de dados científicas, como SciELO, PubMed, LILACS, MEDLINE e Google Acadêmico. Para a busca dos artigos, foram utilizadas palavras-chave como: "*Ginkgo biloba*", "extrato de *Ginkgo biloba*", "usos terapêuticos do *Ginkgo biloba*", "flavonoides", "EGb 761", "kaempferol", "terpenoides" e "fitoterápico".

Na seleção dos artigos, foram considerados aqueles que discutem o uso terapêutico do extrato de *Ginkgo biloba* L., suas interações com medicamentos, a história da planta e seus principais compostos químicos. Foram priorizadas as publicações mais recentes, com ênfase nos últimos cinco anos (2020-2024), escritas em português, inglês ou espanhol. A busca foi conduzida com o objetivo de coletar informações pertinentes para uma compreensão aprofundada do uso terapêutico de *Ginkgo biloba*.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O extrato de *Ginkgo biloba* é utilizado há muito tempo como constituinte da medicina tradicional na China e na década de 60 seu extrato foi introduzido comercialmente em todo o mundo, contribuindo para a melhora de diversos acometimentos como asma, tuberculose, problemas de pele, desconforto estomacal, bronquite, perda auditiva, bem como nervosismo, ansiedade, arteriosclerose, trombose, isquemia, Alzheimer, doença de Parkinson, cânceres, *Diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, retinopatia diabética, demência, vertigem, zumbido, entre outros.



Além disso, cabe citar que isso se deve a gama de metabólitos secundários extraídos da folha da planta que possuem inúmeras indicações terapêuticas, as quais foram evidenciadas nesta pesquisa. Seus componentes bioativos, como os flavonoides e terpenoides são fundamentais para suas propriedades terapêuticas, incluindo a melhora da circulação sanguínea e funções neuroprotetoras, consolidando o *Ginkgo* como uma planta de valor inestimável para a área da saúde e para o estudo de fitoterápicos, bem como para o avanço da medicina.

REFERÊNCIAS

ABD-ELDAYEM, Ahmed M. *et al.* Therapeutic versus preventative use of *Ginkgo biloba* Extract (EGb 761) against indomethacin-induced gastric ulcer in mice. **Molecules**, v. 27, n. 17, p. 5598, 2022.

AHMAD, Rizwan *et al.* The dietary supplement of *Ginkgo biloba*: a comprehensive review of its potential interactions based on pre-clinical and clinical evidences. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 20, n. 6, 2021.

AKABERI, Maryam *et al.* *Ginkgo biloba*: an update review on pharmacological, ethnobotanical, and phytochemical studies. **Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine**, p. 100331, 2023.

AKANCHISE, Thelma; ANGELOVA, Angelina. *Ginkgo biloba* and long COVID: in vivo and in vitro models for the evaluation of nanotherapeutic efficacy. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 5, p. 1562, 2023.

AL-KURAI SHY, Hayder M. *et al.* *Ginkgo biloba* in the management of the COVID-19 severity. **Archiv der Pharmazie**, v. 355, n. 10, p. 2200188, 2022.

BANERJEE, Swapan. Safety concerns of dietary and herbal supplements for typical patients. **Int J Pharm Chem Anal**, v. 8, n. 4, p. 141-144, 2021.

BARBALHO, Sandra Maria *et al.* *Ginkgo biloba* in the aging process: A narrative review. **Antioxidants**, v. 11, n. 3, p. 525, 2022.

BARRETO, Victor Gomes; COLLI, Luciana Ferreira Mattos; DE ANDRADE, Leonardo Guimarães. DESAFIOS E OPORTUNIDADES NA UTILIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DA DIABETES. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 5, p. 3933-3941, 2024.

BIERNACKA, Patrycja; ADAMSKA, Iwona; FELISIAK, Katarzyna. The potential of *Ginkgo biloba* as a source of biologically active compounds—a review of the recent literature and patents. **Molecules**, v. 28, n. 10, p. 3993, 2023.

BOATENG, Isaac Duah. Polyphenols in *Ginkgo biloba*; a review of their chemistry (synthesis of polyphenols and their derivatives), extraction, purification, and bioactivities. **Food Chemistry**, p. 136006, 2023.

BOATENG, Isaac Duah; YANG, Xiao-Ming. *Ginkgo biloba* L. seed; A comprehensive review of bioactives, toxicants, and processing effects. **Industrial Crops and Products**, v. 176, p. 114281, 2022.



CUI, Mei *et al.* *Ginkgo biloba* extract EGb 761® improves cognition and overall condition after ischemic stroke: results from a pilot randomized trial. **Frontiers in pharmacology**, v. 14, p. 1147860, 2023.

DA SILVA, Michele Cristina; DA SILVA COLINO, Priscilla; NETO, João Gomes Pontes. Interações medicamentosas em fitoterápicos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e224101522892-e224101522892, 2021.

DA SILVA, Ana Caroline; DE RODRIGUES LEITÃO, Joseana Martins Soares. Interações medicamentosas associadas a *Ginkgo biloba* L.: Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e13810615535-e13810615535, 2021.

DAS, Rajib *et al.* *Ginkgo biloba*: a treasure of functional phytochemicals with multimedicinal applications. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, 2022.

DE SOUZA, Gabriela Achete *et al.* Effects of *Ginkgo biloba* on diseases related to oxidative stress. **Planta medica**, v. 86, n. 06, p. 376-386, 2020.

DELERUE, Teresa *et al.* Interactions between *Ginkgo biloba* L. and *Scutellaria baicalensis* Georgi in multicomponent mixtures towards cholinesterase inhibition and ROS scavenging. **Food Research International**, v. 140, p. 109857, 2021.

DOĞAN, Selda; FİDAN, Hatice; ŞAHİN, Nefise. SIMULTANEOUS QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF CERTAIN FLAVONOID GLYCOSIDES AND TERPENE LACTONES IN PHARMACEUTICAL PRODUCTS CONTAINING *GINKGO BILOBA* L. LEAF EXTRACT BY LC-TOF/MS. **Journal of Scientific Reports-A**, n. 053, p. 41-58, 2023.

EISVAND, Farhad; RAZAVI, Bibi Marjan; HOSSEINZADEH, Hossein. The effects of *Ginkgo biloba* on metabolic syndrome: A review. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 8, p. 1798-1811, 2020.

ESSAWY, Amina E. *et al.* Anti-kindling effect of *Ginkgo biloba* leaf extract and L-carnitine in the pentylenetetrazol model of epilepsy. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 29, n. 32, p. 48573-48587, 2022.

IBRAHIM, Manal A.; RAMADAN, Hanan H.; MOHAMMED, Rasha N. Evidence that *Ginkgo biloba* could use in the influenza and coronavirus COVID-19 infections. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 32, n. 3, p. 131-143, 2021.

FANG, Jiacheng *et al.* Extraction, structure and bioactivities of the polysaccharides from *Ginkgo biloba*: A review. **International journal of biological macromolecules**, v. 162, p. 1897-1905, 2020.

FURLAN, Caroline Ribeiro; USHIROBIRA, Tânia Mara Antonelli. Possíveis interações no uso associado de plantas medicinais e medicamentos por pacientes de uma farmácia do interior do Paraná. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 104133-104141, 2021.



GOMES, Nair Leite; PINHEIRO, Paulo José; DOS SANTOS LIMA, Maria Joanellys. Principais interações medicamentosas na utilização de fitoterápicos no Brasil. **Tópicos em Ciências da Saúde**, v. 29, p. 66, 2022.

GUEDES, Clarice Moura *et al.* Toxicidade de *Ginkgo biloba* L., sem aditivação e associado a excipientes artificiais, em tecido meristemático. **Stellata Editora**. Itajubá, Minas Gerais, p. 1-29, 2020.

GUO, Jing *et al.* Overview and Recent Progress on the Biosynthesis and Regulation of Flavonoids in *Ginkgo biloba* L. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 19, p. 14604, 2023.

GUPTA, Aaryan *et al.* Evaluation of bioactive compounds obtained from *Ginkgo biloba* against crystal structure of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG). **OBM Neurobiology**, v. 7, n. 4, p. 1-34, 2023.

HORT, Jakub; DUNING, Thomas; HOERR, Robert. *Ginkgo biloba* Extract EGb 761 in the Treatment of Patients with Mild Neurocognitive Impairment: A Systematic Review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, p. 647-660, 2023.

KE, Jia *et al.* The synergistic effect of *Ginkgo biloba* extract 50 and aspirin against platelet aggregation. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 3543-3560, 2021.

LABKOVICH, Margarita *et al.* *Ginkgo biloba* extract in ophthalmic and systemic disease, with a focus on normal-tension glaucoma. **Asia-Pacific journal of ophthalmology**, v. 9, n. 3, p. 215-225, 2020.

LEE, Beomgu *et al.* *Ginkgo biloba* extract ameliorates skin fibrosis in a bleomycin-induced mouse model of systemic sclerosis. **Animal Cells and Systems**, v. 28, n. 1, p. 152-160, 2024.

LOPES, Livia Cláudia Ferraro *et al.* Doença de Alzheimer e *Ginkgo biloba*. **International Journal of Health Management Review**, v. 6, n. 2, 2020.

LOU, Jian-Shu *et al.* *Ginkgo biloba*: A Potential Anti-Cancer Agent. In: Medicinal Plants. **IntechOpen**, 2022.

LI, Liu *et al.* *Ginkgo biloba* extract 50 (GBE50) ameliorates insulin resistance, hepatic steatosis and liver injury in high fat diet-fed mice. **Journal of Inflammation Research**, p. 1959-1971, 2021.

LI, Junchi *et al.* Extraction and properties of *Ginkgo biloba* leaf polysaccharide and its phosphorylated derivative. **Industrial Crops and Products**, v. 189, p. 115822, 2022.

LI, Yueping *et al.* Systems pharmacology reveals the multi-level synergetic mechanism of action of *Ginkgo biloba* L. leaves for cardiomyopathy treatment. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 264, p. 113279, 2021.

LI, Yueping *et al.* The potential of *Ginkgo biloba* in the treatment of human diseases and the relationship to Nrf2-mediated antioxidant protection. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 74, n. 12, p. 1689-1699, 2022.



- LYU, Shaohua *et al.* Real-world Chinese herbal medicine for Parkinson's disease: a hospital-based retrospective analysis of electronic medical records. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 16, p. 1362948, 2024.
- MORE, Manisha P. *et al.* Pharmacognosy, phytochemistry, pharmacology and clinical application of *Ginkgo biloba*. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 2, p. 229-240, 2021.
- NGUYEN, Tran; ALZHRANI, Talal. *Ginkgo biloba*. In: StatPearls. **StatPearls Publishing**, 2023.
- NOWAK, Anna *et al.* The use of *Ginkgo biloba* L. as a neuroprotective agent in the Alzheimer's disease. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 775034, 2021.
- OKHTI, Zahraa Ahmed; ABDALAH, Mayssaa E.; HANNA, Dalya Basil. Phytochemical structure and Biological Effect of *Ginkgo biloba* leaves: A review. **International Journal of Pharmacological Research**, v. 13, n. 2, 2021.
- PAGOTTO, Guilherme Lopes de Oliveira *et al.* *Ginkgo biloba*: A Leaf of Hope in the Fight against Alzheimer's Dementia: Clinical Trial Systematic Review. **Antioxidants**, v. 13, n. 6, p. 651, 2024.
- VALENTE, Caroline. *GINKGO BILOBA: APLICAÇÕES DA PLANTA PARA DISTÚRBIOS DE MEMÓRIA*. **Acta Elit Salutis**, v. 5, n. 1. 2021.
- RADUNZ, Camila L. *et al.* Estudo clínico randomizado da eficácia da prótese auditiva associada ao extrato de *Ginkgo biloba* (EGb 761) na melhoria do zumbido. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, p. 734-742, 2020.
- ŠAMEC, Dunja *et al.* Biflavonoids: Important contributions to the health benefits of *Ginkgo* (*Ginkgo biloba* L.). **Plants**, v. 11, n. 10, p. 1381, 2022.
- SARECKA-HUJAR, Beata; SZULC-MUSIOŁ, Beata. Herbal medicines—are they effective and safe during pregnancy?. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 1, p. 171, 2022.
- SHARMA, Garima *et al.* Protective potential of *Ginkgo biloba* against an ADHD-like condition. **Current Molecular Pharmacology**, v. 14, n. 2, p. 200-209, 2021.
- SILVA, Henrique; MARTINS, Filipe Gazalho. Cardiovascular activity of *Ginkgo biloba*—An insight from healthy subjects. **Biology**, v. 12, n. 1, p. 15, 2022.
- SIROTKIN, Alexander V. Potential effects of *Ginkgo* (*Ginkgo biloba*, L.) on female reproduction. **Reproductive Biology**, v. 21, n. 4, p. 100568, 2021.
- SUN, Jie *et al.* Therapeutic effects of Chinese herbal medicines and their extracts on diabetes. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 142, p. 111977, 2021.
- TALREJA, Shreya; TIWARI, Shashank. An In Depth Exploration of *Ginkgo biloba*: A Review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 07, p. 1-1, 2023.



TAO, Yi *et al.* Pharmacokinetic, metabolism, and metabolomic strategies provide deep insight into the underlying mechanism of *Ginkgo biloba* flavonoids in the treatment of cardiovascular disease. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 857370, 2022.

TEIXEIRA, Lucas da Silva *et al.* Interactions of allopathic drugs with *Ginkgo biloba* and *Valeriana officinalis* herbal medicines. **Research, Society and Development**; v. 10 n. 12, 2021.

XIE, Liming; ZHU, Qi; LU, Jiahong. Can we use *Ginkgo biloba* extract to treat Alzheimer's disease? Lessons from preclinical and clinical studies. **Cells**, v. 11, n. 3, p. 479, 2022.

WANG, Huimin *et al.* *Ginkgo biloba* seed exocarp: A waste resource with abundant active substances and other components for potential applications. **Food Research International**, v. 160, p. 111637, 2022.

WANG, Hongyun; YUAN, Meilin; ZOU, Xinrong. Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* for patients with early diabetic nephropathy: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 35, p. e21959, 2020.

YE, Weile *et al.* Anti-atherosclerotic effects and molecular targets of *Ginkgolide B* from *Ginkgo biloba*. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, 2023.

YU, Dingyi *et al.* Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* dropping pills in Parkinson's disease. **Journal of pharmaceutical analysis**, v. 11, n. 2, p. 220-231, 2021.

ZAMBERLAM, Cláudia Raquel; DOS SANTOS, Adauto Luiz. HOMEOPATIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 2, p. 25-25, 2021.

ZHANG, Wen *et al.* A comprehensive review of *Ginkgotoxin* and *Ginkgotoxin-5'-glucoside* in *Ginkgo biloba* L. seeds. **Journal of Food Composition and Analysis**, p. 105726, 2023.

ZONOUZ, Aidin Mohammadi; RAHBARDAR, Mahboobeh Ghasemzadeh; HOSSEINZADEH, Hossein. The molecular mechanisms of *Ginkgo* (*Ginkgo biloba*) activity in signaling pathways: A comprehensive review. **Phytomedicine**, p. 155352, 2024.