

FACULDADE GUAIRACÁ
INSTITUTO SUPERIOR DE EDUCAÇÃO
BACHARELADO EM FARMÁCIA

JAMILY LEAL STREMEL

ANÁLISE FARMACOGNÓSTICA DA DROGA VEGETAL: *Ginkgo biloba* L.

Guarapuava

2019

JAMILY LEAL STREMEL

ANÁLISE FARMACOGNÓSTICA DA DROGA VEGETAL: *Ginkgo biloba* L.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Guairacá, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a M.^a Hanan Sleiman

Guarapuava

2019

FACULDADE GUAIRACÁ
INSTITUTO SUPERIOR DE EDUCAÇÃO
BACHARELADO EM FARMÁCIA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA E APROVADA A
MONOGRAFIA DE CONCLUSÃO DE CURSO

ANÁLISE FARMACOGNÓSTICA DA DROGA VEGETAL: Ginko (*Ginkgo biloba L.*)

ELABORADA POR:
‘JAMILY LEAL STREMEL’

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof.^a M.^a Hanan Sleiman

Prof.^a Dr.^a Luciana Erzinger Alves de Camargo

Prof.^a Dr.^o Daniel Brustolin Ludwing

Guarapuava

2019

A Deus, que nos criou e foi criativo nessa tarefa. Seu fôlego de vida em mim me foi sustento e me deu coragem para questionar realidades e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar, Ele esteve comigo em cada momento desses cinco anos e sempre atendeu minhas orações.

Agradeço também a minha família, a minha estrutura de toda a vida, ao meu amado Pai, Antonio, que batalhou para que meu sonho de ingressar na graduação fosse possível, a minha doce Mãe, Dora, que cuidou de mim sempre e todos os dias pedia a Deus por mim e meus estudos.

As minhas irmãs Agnamara e Muara, que são minhas melhores amigas que sempre se orgulharam do meu caminho e me deram todo apoio, amor e me presentearam com meus grandes amores os meus sobrinhos Junior, André, Isadora, Rafael e Bernardo, ao meu cunhado João que em épocas de estágio juntamente com a minha irmã Muara foram fundamentais, me receberam em sua casa, dividiram comigo o seu dia-a-dia e sempre me ajudaram e cuidaram de mim.

Ao meu amado esposo Anderson que compreendeu e perdoou todas as minhas ausências, que suportou todas as crises e choros que foi meu consolo em dias de dificuldades, que me apoiou cada dia que fui para faculdade, que cobrou o melhor de mim e obteve ele através de muita paciência, lealdade e amor.

Agradeço as amigas da faculdade, em especial meu grupo de sempre, Geovana, Holloaila, Juliane e Thalita.

Agradeço de todo meu coração a minha amada amiga Thalita, foram anos de companheirismo e cumplicidade, aprendemos tanto uma com a outra, erramos juntas e crescemos juntas, dividiu comigo todas as alegrias e dificuldades da graduação e compartilhou seu conhecimento comigo sem egoísmo e competição, levarei eternamente comigo essa amizade preciosa, não poderia ter encontrado ser humano melhor para me entender e viver comigo esses anos loucos.

Agradeço aos Professores, que durante suas vidas estudaram, se dedicaram a paixão pela Farmácia e dividiram comigo o seu conhecimento com riqueza de detalhes, dedicação e excelência, a existência desses profissionais mudou minha vida, serão eternos em meu coração e sempre minhas maiores inspirações.

Por fim, agradeço a minha orientadora Prof.^a M.^a Hanan Sleiman, que é um exemplo de profissional para mim, sempre cativou todos com sua doçura e paciência, doou seu conhecimento a mim com toda maestria, ressalto que esse estudo não seria possível sem sua ajuda, fica aqui minha eterna gratidão a essa mulher tão adorada e inspiradora.

‘Dificuldades preparam pessoas comuns para destinos extraordinários’

C.S Lewis.

RESUMO

A fitoterapia pode ser caracterizada como uma forma de prevenção e tratamento de enfermidades das quais utiliza-se de plantas medicinais. Entre as plantas mais utilizadas encontra-se o *Ginkgo biloba* que se destaca por suas propriedades farmacológicas de atividade cardiovascular como, memória, conduta e aprendizado. No mercado ela pode ser encontrada na venda a granel, extrato seco e comprimidos onde o controle de qualidade deve ser realizado desde o plantio até o produto final. Foram adquiridas nos municípios de Guarapuava-PR e Prudentópolis-PR para esse estudo, quatro amostras, dentre elas duas a granel e dois extratos secos. Os testes foram realizados de acordo com a Farmacopéia Brasileira e a Sociedade Brasileira de Farmacognosia, sendo determinado o material estranho, cinzas totais, teor de umidade, extração de flavonoides, reação de Pew e reação de Shinoda. Os resultados apresentam um total de amostras que possuem algumas divergências de acordo com os compêndios oficiais.

Palavras-chave: Fitoterapia; Plantas medicinais; Metabólitos secundários; *Ginkgo biloba* L.

ABSTRACT

Phytotherapy can be characterized as a form of prevention and treatment of diseases of which medicinal plants are used. Among the most used plants is *Ginkgo biloba* which stands out for its pharmacological properties of cardiovascular activity such as memory, conduct and learning. In the market it can be found in bulk sales, dry extract and tablets where quality control must be performed from planting to the final product. For this study, four samples were obtained from Guarapuava-PR and Prudentópolis-PR, including two bulk samples and two dry extracts. The tests were performed according to the Brazilian Pharmacopoeia and the Brazilian Society of Pharmacognosy. The foreign material, total ash, moisture content, flavonoid extraction, Pew reaction and Shinoda reaction were determined. The results show a total of samples that have some divergences according to the official compendia.

Keywords: Phytotherapy; Medicinal plants; Secondary metabolites; *Ginkgo biloba* L.

LISTA DE TABELAS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Determinação de materiais estranhos, teor de cinzas e teor de umidade..... | 28 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|

LISTA DE QUADROS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 - Informação do registro simplificado de <i>G. biloba</i> | 18 |
| Quadro 2 - Interações medicamentosas..... | 21 |
| Quadro 3 - Informações de rotulagem..... | 26 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Árvore, folhas e frutos do <i>G. biloba</i> L..... | 15 |
| Figura 2 - Estrutura básica dos flavonóides..... | 17 |
| Figura 3 – Determinação de material estranho..... | 27 |
| Figura 4 – Determinação de cinzas totais..... | 27 |
| Figura 5 – Determinação de teor de umidade..... | 28 |
| Figura 6 – Extração de Flavonóides..... | 29 |
| Figura 7 – Reação de Shinoda..... | 30 |
| Figura 8 – Reação de Pew..... | 30 |

LISTA DE SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

CRF – Conselho Regional de Farmácia;

EGB – Extrato de *Ginkgo biloba*;

PAF – Fator de Agregação Plaquetária;

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada;

SBF – Sociedade Brasileira de Farmacognosia;

SNC – Sistema Nervoso Central;

SUS – Sistema Único de saúde;

UV – Ultra Violeta.

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 12 |
| 2. REVISÃO TEÓRICA | 14 |
| 2.1 Fitoterapia | 14 |
| 2.2 <i>Ginkgo biloba</i> L. | 14 |
| 2.3 Aspectos botânicos e Macroscopia | 15 |
| 2.4 Microscopia das folhas e metabólitos secundários | 16 |
| 2.5 Ação farmacológica: uso popular e científico | 17 |
| 2.6 Interações medicamentosas | 20 |
| 2.7 Desvios de qualidade e adulteração | 21 |
| 3. OBJETIVOS | 23 |
| 3.1 Objetivo geral | 23 |
| 3.2 Objetivos específicos | 23 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS | 24 |
| 4.1 Determinação de material estranho | 24 |
| 4.2 Determinação de cinzas totais | 24 |
| 4.3 Determinação do teor de umidade | 24 |
| 4.4 Extração dos flavonoides | 25 |
| 4.5 Reação de Shinoda | 25 |
| 4.6 Reação de Pew | 25 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES | 26 |
| 5.1 Informações de rotulagem | 26 |
| 5.2 Material estranho, teor de cinzas e teor de umidade | 27 |
| 5.3 Extração de flavonóides | 29 |
| 5.4 Reação de Shinoda e Pew | 29 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 31 |
| REFERÊNCIAS | 32 |

1. INTRODUÇÃO

No século passado o crescente estudo de medicamentos proporcionaram o combate a alguns males que atingem a humanidade, entretanto estima-se que 80% da população busca terapias alternativas, pois a dificuldade em ter acesso a serviços básicos de saúde, seja pela alta demanda de pacientes ou até mesmo ao alto custo para aquisição de medicamentos faz com que busquem com mais frequência tratamentos com fitoterápicos que estão entre os recursos da medicina complementar e vem sendo utilizado há muito tempo pela população (NASCIMENTO -JUNIOR *et al.*, 2016).

A prática da fitoterapia, vem desde épocas remotas, tendo como a referência mais antiga do uso das plantas a mais de sessenta mil anos. As primeiras descobertas foram feitas por estudos arqueológicos em ruínas do Irã. Na China, em 3.000 a.C., já existiam farmacopéias que compilavam as ervas e as suas indicações terapêuticas. A utilização das plantas medicinais faz parte da história da humanidade, tendo grande importância tanto no que se refere aos aspectos medicinais, como culturais (MENDONÇA *et al.*, 2018).

O uso de plantas medicinais tem como característica o uso das diversas partes das plantas, como raízes, cascas, folhas, frutos e sementes. Existem inúmeras formas de preparações com plantas medicinais entre elas estão os chás, xaropes, tinturas, extratos, óleos, pomadas, emplastos entre outras preparações (DA CRUZ MONTEIRO. 2017).

No Brasil, a utilização de plantas na medicina popular se iniciou pelos índios com a contribuição dos negros e dos europeus. Na época onde ainda era colônia de Portugal, somente quem residia nas metrópoles se beneficiava de cuidados médicos, enquanto na zona suburbana e rural, a população tinha que recorrer às ervas medicinais. Assim surgindo da mistura de conhecimentos dos indígenas, fazendeiros e jesuítas essa metodologia de cura (DE ARAÚJO MARTINS, JOSÉ JONAS *et al.*, 2019)

Entre as plantas medicinais, o *Ginkgo biloba* L. é considerado uma das mais famosas mundialmente, seu processo de produção é extremamente complexo e caro, tornando este extrato alvo de adulteração. Sua introdução da medicina ocorreu em 1965 pelo médico-farmacêutico alemão Wilmar Schwabe através das suas pesquisas. Diversas atividades farmacológicas do extrato de suas folhas e/ou de seus componentes já foram documentadas, entre elas o efeito sobre a conduta, o aprendizado, a memória, a atividade cardiovascular, seu efeito sobre a circulação sanguínea e sua atividade antioxidante (BARNES *et al.*, 2005).

Os principais grupos químicos ativos dos vegetais podem ser classificados como: metabólitos primários e secundários, os metabólitos primários são caracterizados por

metabolismo primário que envolve processos comuns e pouco variáveis a grande parte dos vegetais e estes levam a síntese de proteínas lipídios, ácidos nucleicos e carboidratos. Nesse estudo o mais relevante é o secundário, que são sintetizados através da fotossíntese e tem função de defesa para a planta, já para os seres humanos esse é o princípio responsável pelo efeito medicinal, porém sempre deve ser considerada a dosagem terapêutica, tendo em vista que a mesma facilmente pode se tornar tóxica (DE REZENDE *et al.*, 2016).

As principais características que definem os metabólitos secundários são a diversidade que garante adaptações flexíveis a mediação de fatores bióticos e abióticos e a elevada plasticidade genética. As substâncias de vias secundárias são essenciais para as plantas pois garantem a elas atrativos como repelentes de polinizadores na proteção contra radiação UV e poluição, dissuasores de herbivoria, estresse hídrico na sinalização intraespecífica e na alelopatia (DE REZENDE *et al.*, 2016).

Dados relacionados a qualidade dos fitomedicamentos não são registrados há muitos anos no Brasil, diante disso nota-se a importância de uma melhoria na qualidade da farmacovigilância, uma vez que a comercialização desses se expande anualmente. É possível identificar adulterações, contaminações e falsificações desses produtos que podem causar males ao consumidor pois a qualidade de um produto vai desde a matéria prima, controle, até a embalagem e propaganda (SILVA *et al.*, 2017).

Tendo em vista o cenário atual onde consumidores são impulsionados a comprar desenfreadamente fitoterápicos por indicações, propagandas e até mesmo o seu baixo custo, é incontestável a importância de estudos que comprovem a garantia do controle de qualidade dos produtos naturais, principalmente aqueles que são destinados a tratar condições patológicas e trazer alívio para os usuários.

2. REVISÃO TEÓRICA

2.1 Fitoterapia

A fitoterapia pode ser descrita como o recurso de prevenção e tratamento de males através de plantas medicinais, sendo essa é a forma mais antiga e fundamental da medicina na terra. A palavra fitoterapia é derivada da palavra grega, *Apeas phitos*, que significa plantas e terapia que quer dizer tratamento. No objetivo de encontrar defesas naturais para o organismo a fitoterapia é notoriamente empregada em culturas africanas e indígenas, em monastérios no período medieval, sendo aplicada na forma de extratos *in natura*, manipulados e também hoje em dia industrializados (CRF-SP, 2013).

Qualquer planta que possui componentes químicos com o poder de deter ou atenuar quimicamente no organismo humano uma reação pode se classificar como fitoterápico (BRASIL, 2006).

São considerados pela ANVISA medicamentos fitoterápicos apenas aqueles que são extraídos de matérias primas vegetais, aqueles que são isolados quimicamente ou são naturais e até mesmo associações destes com extratos vegetais não são considerados fitoterápicos (ANVISA, 2019).

Foi elaborado exclusivamente para o SUS o manual: “A Fitoterapia no SUS e o Programa de Plantas Mediciniais da Central de Medicamentos”, manual este que confere as indicações de ervas e suas classificações, bem como a importância da pesquisa sobre o seu uso (BRASIL, 2006). Porém sobre o fitoterápico *G. biloba* não há nenhum relato destacando sua importância e relevância clínica, lembrando que o planta é amplamente usado no Brasil.

Entre tanto é possível encontrar informações sobre o *G. biloba* na Instrução Normativa nº5, de Dezembro de 2008, onde fica descrito a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, e possui informações como nomenclatura botânica, parte usada, nome popular, padronização/marcador, derivado de droga vegetal, indicações terapêuticas, dose diária, vias de administração e restrição do uso (BRASIL, Ministério da Saúde, 2019).

2.2 *Ginkgo biloba L.*

O *Ginkgo biloba L.* é um dos vegetais mais antigos da terra, pode ser considerado um “fóssil vivo”, ele é o único sobrevivente da família Ginkgoaceae (LEITE *et al.*, 2010). Essa espécie florescia em grandes bosques há mais de 150 milhões de anos atrás. Quase foi

eliminada na era do gelo e os espécimes que sobraram foram encontrados na China e em grande parte da Ásia. Devido ao desmate novamente o vegetal quase sofreu extinção e hoje em dia a espécie encontra-se preservada devido ao seu valor comercial e ornamental (CUNHA *et al.*, 2003).

2.3 Aspectos botânicos e Macroscopia

A árvore do *G. biloba L.* (figura 1) pode alcançar 40 metros de altura é uma árvore de folha caduca e porte alinhado, a sua copa é cônica ou piramidal nos exemplares mais jovens e os mais antigos podem se tornar ovados ou arredondados. O tronco da árvore é robusto e direito, possui uma cor acinzentada e aspecto rugoso tornando-o quebradiço, e com relação a sua circunferência já foram encontradas plantas de 10 a 20 metros. A folhagem fica agrupada nas terminações dos brotos, são largamente pecioladas e dilatadas formando assim uma espécie de abano variando suas cores do verde-caqui ao marrom esverdeado. O fruto é semelhante a uma noz tem formato ovoide ou arredondado a coloração é branco-azulado e amarelo-acastanhado na maturação (SEXTO *et al.*, 2005).

No Brasil não existem relatos de produção de sementes ou frutificação dessa espécie, entretanto a adaptação do vegetal é favorecida em localidades onde o clima é mais ameno e que apresenta um clima subtropical (VALMORBIDA, 2008).

Figura 1 - Árvore, folhas e frutos do *G. biloba L.*



Fonte: SERRA ALVES (2019).

2.4 Metabólitos secundários

No geral as plantas produzem uma larga escala de componentes orgânicos, os quais são divididos em metabólitos primários e secundários. Os produtos secundários tem uma variedade de funções nas plantas, mas acredita-se que eles possuem efeitos medicinais no corpo humano. Um exemplo simples são os produtos que atuam na defesa das plantas através da citotoxicidade e patógenos microbianos, para o ser humano eles atuam de forma semelhante, porém na forma de medicamentos antimicrobianos (VIZZOTTO *et al.*, 2010).

Nas plantas os metabólitos secundários são divididos em três grandes grupos que são distintos quimicamente, entre eles estão os compostos fenólicos, terpenos e grupos que contem nitrogênio, os flavonóides que são os principais encontrados no *G. biloba* e estão inclusos no grupo de compostos fenólicos (SHAHIDI *et al.*, 2003).

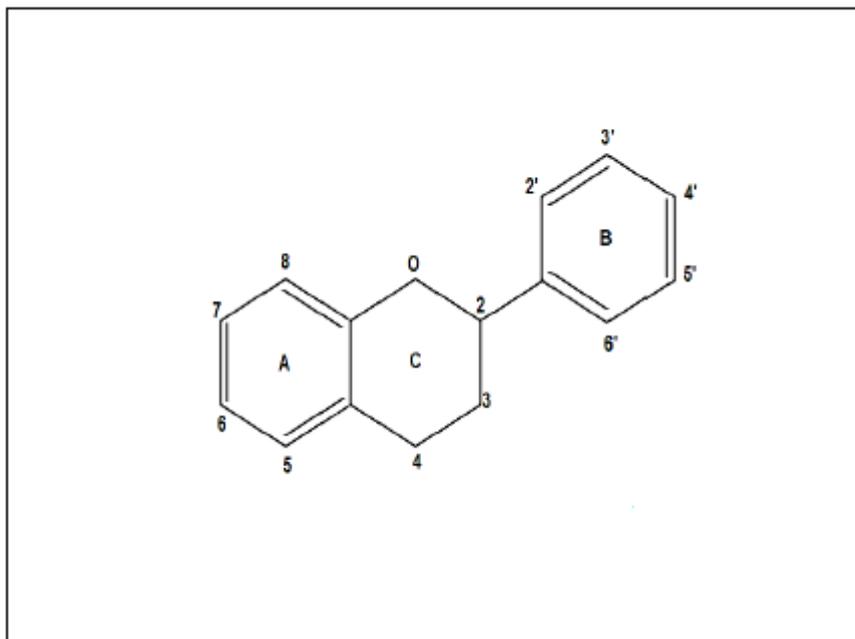
Os metabólitos do *G. biloba* são encontrados em suas folhas, e esses componentes possuem estruturas sendo elas, terpenos como diterpenos (gincolídeos), sesquiterpenos (bilobalídeos), triterpenos e poliprenois; flavonóides tais como flavonas, flavonóis e bioflavonóides; hidrocarbonetos de cadeia longa, derivados do ácido anarcádico (ácidos gincólicos) e compostos nitrogenados de baixo peso molecular (SIMOES *et al.*, 1999).

Os flavonóides (figura 2) foram descobertos por volta dos anos 1930, onde uma substância química que foi isolada da laranja acreditando-se tratar de uma nova vitamina era nada mais que um flavonóide, composto este que é ricamente encontrado no reino vegetal em especial nas angiospermas. O principal metabólito do *G. biloba* é organizado com substâncias aromáticas que contém 15 átomos de carbono no seu esqueleto básico, essa é uma ampla classe cuja a síntese não ocorre no organismo humano, as atividades relatadas *in vitro* e *in vivo* são diversas, entre elas estão propriedades antioxidantes, antiproliferativas, antimicrobianas e modulação enzimática (CARDOSO *et al.*, 2019).

É importante ressaltar que a atuação dos flavonóides na planta é na proteção dos tecidos vegetais da ação mutagênica dos raios UV bem como participação na atração de polinizadores e dispersores de sementes (DE REZENDE *et al.*, 2016).

A padronização do extrato seco das folhas no uso de formulações fitoterápicas, contemplam, 2% de catequinas, 6% de terpenóides, 7% de proantocianidinas, 13% de ácido carboxílicos e 24% de flavonóides. Estes incluem canferol e quercetina combinados com glicose e/ou raminose e biflavonas (DAL'BELO, 2008).

Figura 2 – Estrutura básica dos flavonóides.

Fonte: DORNAS *et al.* (2008).

2.5 Ação farmacológica: uso popular e científico

As ações farmacológicas do *G. biloba* estão bem consolidadas cientificamente. Elas consistem na diminuição de edema cerebral pós traumático, melhora a interceptação de colina e hipocampo, aumenta a aprendizagem e a memória, auxilia na compensação de distúrbios de equilíbrio, na região de microcirculação melhora o fluxo sanguíneo, as propriedades reológicas do sangue são aperfeiçoadas, os radicais livres derivados de oxigênio são removidos, desempenha antagonismo do fator de agregação plaquetária (PAF). É prescrito para doenças de falha de memória, depressão, vertigem, zumbidos e dores de cabeça, dificuldades de concentração, e também auxilia o paciente a andar sem a dor causada pela doença arterial periférica oclusiva, zumbido ou vertigem de origem vascular (LEITE et al., 2010).

No Brasil o *G. biloba* é comumente usado para disfunções cerebrais, vertigens e também para promover uma maior circulação sanguínea no cérebro e para concentração e memória (LORENZI; MATOS, 2002).

Na Resolução nº 89/2004, observa-se a realização do detalhamento dos registros simplificados dos fitoterápicos e suas particularidades que possuem a obrigação de levar em consideração a padronização, ação terapêutica, maneira de utilizar, indicação, posologia e

restrição, sendo que a ANVISA realiza o controle deste comércio, proibindo sua comercialização se identificar que poderá causar risco à população.

De acordo com a RDC nº 89/2004, o extrato do *G. biloba* padronizado (EGB) 761, deverá possuir o percentual de ginkgo flavonóides simples e complexos em no mínimo 24% e 6% derivados terpenóides, respectivamente.

Abaixo, o quadro 1 viabiliza a observação do registro simplificado do *G. biloba*, de acordo com RDC nº 89/2004:

Quadro 1 – Informação do registro simplificado de *G. biloba*

| | |
|------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Nomenclatura Botânica | <i>Ginkgo biloba L.</i> |
| Nome Popular | GINCO |
| Parte Utilizada | Folhas, caules e flores |
| Padrão/Marcador | Extrato |
| | 24% ginkgo flavonóides |
| | 6% terpenolactonas |
| Ação Terapêutica | Vertigens e zumbidos oriundos de distúrbios circulatórios; |
| | Distúrbios circulatórios periféricos; |
| | Insuficiência vascular cerebral. |
| Administração | Via oral |
| Restrição | Venda apenas com prescrição médica |
| Forma de Uso | Extrato |

Fonte: Resolução nº 89/2004

De acordo com a Resolução nº 10/2010, realiza a determinação das regras específicas para utilizar e comercializar as plantas medicinais com impacto terapêutico, conforme seu artigo primeiro estabelece, a saber:

‘Permanece estabelecida a notificação de drogas vegetais no âmbito da ANVISA, igualmente estimadas as plantas medicinais ou suas partes, que possuam as substâncias, ou classes de substâncias, causadoras pela ação terapêutica, posterior aos processos de coleta ou colheita, balanceamento e secagem, alinhadas, rasuradas, moídas ou pulverizadas’ (RESOLUÇÃO nº 10, 2010).

Segundo Ward (2002), as diversas maneiras de utilizar o extrato do *G. biloba* deve-se aos inúmeros constituintes, os quais disponibilizam várias propriedades farmacológicas eficazes e benéficas.

A qualificação de flavonóides totais é executada conforme a técnica da Farmacopéia Americana. A soma dos flavonóides é composta por quercetina, kaempferol e isoramnetina (ROCHA, 2006, SHANH; NADA, DORÉ, 2011).

Localizado em folhas, o ginkgolídeo B realiza a constituição do *Ginkgo biloba*, atuando na inibição do fator ativador plaquetária (PAF). Conforme um estudo realizado em adolescentes, foi possível verificar que a administração do ginkgolídeo B atua de maneira eficiente afim de reduzir a enxaqueca (USAI; GRAZZI; BUSSONE, 2011).

De acordo com Schneider (2007), os ginkgolídeos são considerados opostos do PAF, sendo utilizados por este motivo para transplantes de órgãos evitando rejeições, lesões que afetam a irrigação sanguínea ou até mesmo no tratamento da asma. Os terpenóides e flavonoides possuem um papel cardioprotetor no organismo, já os bilobalídeos atuam na prevenção das lesões que afetam a irrigação sanguínea e proteção neuronal. Vale salientar que este extrato, o pó das folhas do *Ginkgo biloba* não possuem recomendação de utilização, tendo em vista que possui ácido gincólico, o qual possui característica tóxica e alérgica (BARA; CIRILO; OLIVEIRA, 2004).

Conforme Blumenthal (2000) abaixo será apresentado as ações farmacológicas do *G. biloba*:

- Impedir a redução do volume de receptores com relação à idade;
- Maximização da memória e capacidade de aprender;
- Auxílio para compensar o distúrbio de equilíbrio;
- Melhoramento do fluxo sanguíneo na região de microcirculação e propriedades reológicas do sangue.

Segundo Sierpina, Wollschlaeger e Blumenthal (2003), o *G. biloba* demonstra ótimos resultados na fase inicial da doença de Alzheimer e demais doenças relacionadas a má circulação dos membros inferiores.

Dentre as inúmeras indicações terapêuticas relacionadas ao *G. biloba*, é possível salientar a retenção de glicose e ações antioxidantes visando a melhora da circulação cerebral e o sistema neurotransmissor. Devido a sua atuação nas células endotélio vascular, ocasiona a vasoconstrição e impede a origem de coágulos. Com base em estudos realizados, os ensaios clínicos demonstraram que o *G. biloba* representa benefícios essenciais na sua utilização terapêutica para as patologias do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo sua utilização, em especial, para tratar os distúrbios vasculares periféricos e disfunções cerebrovasculares (LUO, 2004; BOETTICHER, 2011, GOLD, 2003).

Incluindo aos benefícios já apresentados, o *G. biloba* pode ser utilizado em fotoprotetores e produtos para a pele, com base na sua composição, atuando também, na coibição da extinção da fibronectina e colágeno, sendo utilizado assim, para produtos cosméticos voltados ao antienvhecimento. No que tange a dermatologia, sua utilização é

realizada na permeabilização capilar e maximização da síntese do colágeno nas paredes dos vasos sanguíneos, visando a conservação dos tecidos conjuntivos (LOPES, 2003, GETTENS; FRASSON, 2007).

Para Smith e Luo (2004), outra vantagem para a utilização do *G. biloba* é a sua utilização para regulação do metabolismo celular, tornando o estado fisiológico melhor.

Segundo Ward (2002) e Cruz (2010), o *G. biloba* pode também ser utilizado em idosos, pois eles possuem dificuldades cognitivas com facilidade de identificar esta planta seria útil devido sua ação na proteção neuronal e diminuição do estresse. Salientam ainda sua importância para a natação, atuando de forma que reduza a ansiedade, aperfeiçoando a atividade motora.

2.6 Interações medicamentosas

A existência de interações entre medicamentos fitoterápicos preparados com *G. biloba* e fármacos é inevitável (BLUMENTHAL *et al.*, 2000).

Fazer uso simultâneo de medicamentos fitoterápicos a base de *G. biloba* com anticoagulantes e/ou antiplaquetários aumenta o risco de complicações hemorrágicas, devido ao fato que aumenta a fluidez sanguínea (CHEN *et al.*, 2011).

Já o uso de *G. biloba* associado ao uso de ibuprofeno pode desencadear o fator de risco para sangramento intracraniano, aumentando a incidência de sangramento através da inibição do tramboxano A₂ que é um componente da cascata de coagulação (MEISEL *et al.*, 2003).

Sua interação também é existente com anti-hipertensivos, como a nifedipina, causando o aumento da frequência de efeitos adversos, tais como cefaléia, rubor e edema de tornozelo (MICROMEDEX, 2005).

O omeprazol sendo um antiulceroso, utilizado para o tratamento de ulcera péptica e do refluxo gastroesofágico, quando utilizado com o *G. biloba*, diminui a biodisponibilidade do mesmo crescendo o agrupamento plasmático do seu metabólito ativo, denominado 5-hidróxiomeprazol. Esse resultado indica que o *G. biloba* pode induzir a isoforma CYP2C19 e, com isso, reduzir a concentração plasmática do omeprazol (YIN *et al.*, 2004).

A eficácia dos anticonvulsivantes também pode ser reduzida com o uso do medicamento fitoterápico a base de *G. biloba*. A associação de antipsicóticos como haloperidol e olanzapina podem ser potencializadas devido ao efeito antioxidante do *G. biloba* (GRANGER, 2001).

No quadro 2 estão descritos outras interações medicamentosas do *G. biloba* com medicamentos sintéticos.

Quadro 2 – Interações medicamentosas.

| Classe farmacológica | Fármaco | Mecanismo de interação | Possíveis efeitos |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Anticoagulantes orais e antiplaquetários | Varfarina | Ginkgolídeo B pode inibir o fator de ativação plaquetária inibindo a sua agregação | ↑ risco de hemorragia |
| Anti-inflamatórios não-estereodais | Ibuprofeno Ácido acetilsalicílico | Ginkgolídeo B pode inibir o fator de ativação plaquetária inibindo a sua agregação | ↑ risco de hemorragia |
| Anti-hipertensivos inibidores dos canais de Ca ²⁺ | Nifedipina | Inibição da isoforma CYP3A4 | ↑ efeitos adversos do fármaco |
| Antiulcerosos inibidor da bomba de prótons | Omeprazol | Indução das isoformas CYP2C19 e CYP3A4 | ↓ [] plasmática e do efeito terapêutico |
| Anticonvulsivantes | Valproato de sódio | Ainda não estabelecido | ↓ eficácia do fármaco |
| Antipsicóticos | Haloperidol Olanzapina | Sequestro dos radicais livres produzidos pela atividade hiperdopaminérgica | ↑ dos efeitos terapêuticos |
| Ansiolíticos | Alprazolam | Não há alteração das isoformas CYP2D6 e 3A4 | - |
| Antidepressivos | Trazodona | Indução da isoforma CYP3A4 | ↑ efeitos sedativos podendo provocar coma |
| | Fluoxetina | ↑ [] de óxido nítrico da musculatura peniana | Redução da disfunção sexual |

Fonte: ALEXANDRE *et al.*, 2008.

2.7 Desvios de qualidade e adulteração

A divulgação do uso de plantas medicinais geralmente é feita sem nenhuma comprovação de propriedades farmacológicas e o uso medicinal muitas vezes é bem diferente

do uso popular. A qualidade desses produtos comercializados no Brasil é muito preocupante e através de pesquisas foi comprovado que existem diversas irregularidades que comprometem a eficácia do princípio ativo colocando em risco a saúde de quem faz o uso (MASCHEN, *et al.* 2013).

O processo de controle de qualidade se inicia no plantio da matéria prima e se estende no beneficiamento do produto, armazenamento e todo seu processo produtivo, chegando por fim ao produto final. Ressaltando que a qualidade da matéria prima nem sempre garante que o produto seja eficaz, porém é o mesmo mecanismo que o leva a eficácia (BACCHI, 1996).

A planta medicinal está exposta a diversos riscos de perda de qualidade durante o processamento de suas amostras, pois os processos de armazenamento e secagem são essenciais para determinar da qualidade do produto. Se não realizados de maneira correta os processos podem acarretar a perda de compostos químicos comprometendo os produtos ativos por microrganismos (MARTINS, 2003). Na armazenagem os procedimentos devem ocorrer de maneira que não comprometa o material evitando perdas por motivos biológicos ou físicos (MARTINAZO, 2006).

Os testes mais usados para o controle de qualidade do *G. biloba* são testes de identidade que abrangem diferenças macro e microscópicas ou perfil cromatográfico, testes de pureza que vão identificar teores de cinzas e também testes de qualidade química que determinam os teores de ativos sejam eles baixos ou altos e as diferenças fitoquímicas (TOBIAS, M, 2007).

Segundo BLUMENTHAL (1998) o *G. biloba* é extremamente útil quando é empregado na forma de extrato seco, porém é quase inútil na forma de droga vegetal, pois a garantia da qualidade das folhas é inexistente em comércios comuns, portanto reforça-se a orientação de que as folhas não devem ser comercializadas.

A partir de estudos é possível identificar que existem erros entre as normas vigentes e a qualidade do produto final, diante disso é possível confirmar que os desvios de qualidade existem até mesmo em produtos industrializados (CARVALHO, 2012).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar o controle de qualidade da droga vegetal e de extratos secos de *G. biloba*, identificando qualitativamente a presença de flavonóides e possíveis contaminantes na droga vegetal.

3.2 Objetivos específicos

Controle de qualidade farmacognóstico da droga vegetal (folhas) *G. biloba*:

- Determinação de material estranho;
- Determinação de cinzas totais;
- Determinação do teor de umidade.

Identificação qualitativa de flavonóides da droga vegetal e de extrato secos de *G. biloba*:

- Extração dos flavonoides.
- Reação de Shinoda.
- Reação de Pew.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

As metodologias realizadas abaixo estão de acordo com a Sociedade Brasileira de Farmacognosia – SBF, baseada na Farmacopéia Brasileira, 4ª Edição.

Para o controle de qualidade farmacognóstico, foram utilizadas folhas de *G. biloba* de 02 marcas diferentes, a granel, obtidas em farmácias e casas de produtos naturais das cidades de Prudentópolis e Guarapuava, no mês de Junho de 2019. Para avaliação qualitativa, além da droga vegetal, outras duas amostras de extrato seco, foram adquiridas em farmácias de manipulação na cidade de Guarapuava, no mesmo período.

Os experimentos foram realizados em duplicata, nos laboratórios da Faculdade Guairacá, Guarapuava-PR. Todos os equipamentos, vidrarias e reagentes necessários estavam disponíveis nos laboratórios.

4.1 Determinação de material estranho

Pesou-se 10 g de cada amostra de droga vegetal e então espalhou-se uma camada fina sobre uma superfície plana. Inicialmente foram separados os elementos estranhos à droga a olho nu e em seguida, foram separados com o auxílio de uma lupa. O material estranho separado foi pesado e calculado a porcentagem.

Valor de referência: A porcentagem de material estranho não deve exceder 2%.

4.2 Determinação de cinzas totais

Para determinação de cinzas totais, foi utilizado cadinho calibrado e pesado. Pesou-se 1 g de cada amostra de droga vegetal. O cadinho com a droga vegetal foi colocado para calcinar em mufla em 500 °C, até o peso constante. Em seguida o cadinho foi colocado para resfriar em dessecador e pesado. Do valor obtido foi descontado o peso do cadinho, e calculado a porcentagem de cinzas totais na amostra.

Valor de referência: A porcentagem de cinzas totais não deve exceder 11%.

4.3 Determinação do teor de umidade

Em um béquer de vidro devidamente preparado e pesado, foram transferidos 2 g de droga vegetal. O béquer foi colocado em estufa calibrada a 105 °C, durante 5 horas. Cada

amostra foi dessecada até peso constante (em 3 pesagens consecutivas com intervalo de 15 minutos entre elas). Após esse tempo as amostras foram retiradas da estufa e deixadas em dessecador para o resfriamento, e então foi realizada a pesagem e calculado o teor de umidade.

Valor de referência: A porcentagem de umidade não deve exceder 14%.

4.4 Extração dos flavonoides

A extração foi preparada, utilizando-se 1g da droga vegetal e do extrato seco com 10 mL de álcool 70% por 2 min, para cada amostra avaliada. Logo a seguir, o extrato foi filtrado com o auxílio de uma peneira e papel filtro como funil.

4.5 Reação de Shinoda

Cerca de 2 mL de cada extrato alcoólico obtido foi colocado em um tubo de ensaio. A seguir foram adicionados pequenos fragmentos de magnésio metálico. Adicionou-se também 1 mL de ácido clorídrico concentrado.

Reação positiva indicando presença de flavonóides: Desenvolvimento da coloração rósea a vermelha.

4.6 Reação de Pew

Para essa reação foram utilizados cerca de 3 mL de cada extrato obtido em cápsula de porcelana levada ao banho-maria até secura. Foram adicionados 3 mL de metanol, sendo esse conteúdo então transferido para um tubo de ensaio. Uma pequena porção de zinco metálico foi adicionada e também 3 gotas de ácido clorídrico concentrado.

Reação positiva indicando presença de flavonóides: Desenvolvimento lento de coloração vermelha.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Informações de rotulagem

Abaixo, foram enquadradas (quadro 3) informações contidas nas embalagens das drogas vegetais e extratos avaliados.

Quadro 3 – Informações de rotulagem

| Dados | A (a granel) | B (a granel) | C (extrato seco) | D (extrato seco) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|---------------------|------------------|
| Informação de espécie | Consta | Consta | Consta | Consta |
| Parte utilizada | Folhas | Folhas | Folhas | Folhas |
| Coloração | Verde terroso | Verde amarelado | Mostarda | Caramelo |
| Modo de uso | - | - | - | - |
| Lote | - | 1 | 17j26b0090269 01 | 6180 |
| Data de fabricação | - | jun/18 | - | - |
| Data de validade | | jun/20 | jul/20 | ago/20 |
| Peso | 50g | 30g | 5g | 5g |
| Modo de conservação | - | - | Consta | Consta |
| Registro no Ministério da Agricultura e Abastecimento ou Ministério da saúde | - | - | Consta | Consta |

Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

O quadro acima trata de demonstrar as diferentes informações contidas nas amostras dos produtos adquiridos. É importante ressaltar que apenas as amostras de extrato seco continham grande parte das informações esperadas, talvez por serem de farmácias de manipulação. Das amostras a granel apenas a amostra B continha rotulagem e essa bem pobre de informações, apenas data de fabricação e validade, salientando que a data de fabricação é desconhecida por se tratar de uma espécie de árvore que vive anos, o mesmo vale para validade, dependendo do acondicionamento desse produto.

Tendo em vista que a embalagem de um produto seja determinante na escolha do consumidor, a rotulagem de fitoterápicos tem função primordial de esclarecimento, devendo conter informações básicas, sendo assim, os fornecedores devem se atentar as normas estabelecidas pela ANVISA contidas no manual Consolidado de Normas de Registros e Notificações de Fitoterápicos (ANVISA, 2018).

5.2 Material estranho, teor de cinzas e teor de umidade

Após a execução das metodologias, os resultados de material estranho (figura 3), teor de cinzas e teor de umidade foram interpretados e discutidos abaixo (figura 4 e 5) e (tabela 1).

Figura 3 – Determinação de material estranho



Fonte: Registrado pela autora, 2019.

Figura 4 – Determinação de cinzas totais



Fonte: Registrado pela autora, 2019.

Figura 5 – Determinação de teor de umidade



Fonte: Registrado pela autora, 2019.

Tabela 1 – Determinação de materiais estranhos, teor de cinzas e teor de umidade

| Técnicas Aplicadas | Padrão Farmacopeia | Resultados | |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|-------------|
| | | Amostra "A" | Amostra "B" |
| Determinação de materiais estranhos | 2,00% | 17,10% | 9,10% |
| Teor de cinzas | 11,00% | 14,04% | 10,23% |
| Teor de umidade | 14,00% | 3,32% | 3,93% |

Fonte: Elaborado pela autora (2019)

De acordo com a SBF (Sociedade Brasileira de Farmacognosia), proposto pela Farmacopéia Brasileira determinam-se como limite um total de 2% de material estranho, que são pecíolo, cascas, matérias vegetais sem possível identificação, em regra, resultados acima do limite são considerados inadequados, por se apresentarem fora do padrão determinado (figura 3). Assim os valores calculados foram na amostra A 17,10% e na amostra B 9,10% valores que extrapolaram o preconizado pela Farmacopéia Brasileira. Esses produtos são vendidos como 'folhas de *G. biloba*', mas além das folhas foram encontrados caules, linha de costura, cascas e material vegetal não identificado. Isso prova que durante a seleção da matéria prima, pode não ter ocorrido uma correta limpeza e embase do produto final.

Já na determinação de teor de cinzas totais, as amostras A e B os percentuais respectivamente foram de 14,04% e 10,23%. Como o máximo permitido pelos órgãos competentes é de 11%, apenas a amostra B ficou abaixo do limite permitido para teor de cinzas totais, indicando resultado adequados de acordo com a SBF.

Os testes de cinzas totais estabelece a quantidade de princípios não voláteis, em sua composição, as cinzas totais incluem derivados de tecido vegetal que correspondem as cinzas fisiológicas e derivados de material estranho com o valor abaixo do limite proposto pela SBF,

o indicativo é de que amostras não possuem excesso de substâncias aderentes de origem terrosas que poderiam estar presentes como contaminantes (OLIVEIRA; 2017).

Na determinação da umidade presente nas amostras A e B, os valores obtidos foram de 3,32% e 3,93% do total da amostra pesada. Na Farmacopéia Brasileira o teor máximo de umidade permitido é 14 %, portanto as amostras A e B ficaram dentro do padrão estabelecido.

O excesso de umidade nas amostras favorece a ação de enzimas que podem degradar os constituintes químicos, além disso isso cria um ambiente favorável para fungos e bactérias que conseqüentemente vão degradar e contaminar o material diminuindo a qualidade do produto, a secagem desses produtos é um processo importante no beneficiamento das drogas vegetais para comercialização pois assim sua vida útil será maior (SANTOS *et al.*, 2015).

5.3 Extração de flavonóides

Após a extração dos flavonóides (figura 6), dois testes foram executados para determinação qualitativa destes tanto nas drogas vegetais como nos extratos secos testados.

Figura 6 – Extração dos Flavonóides

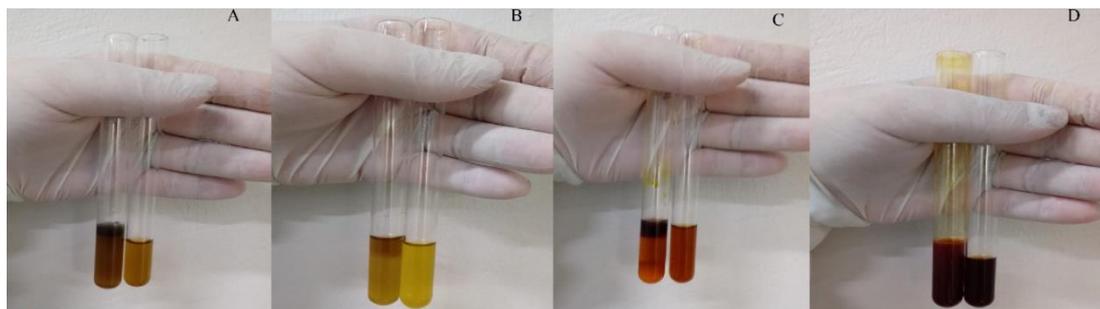


Fonte: Registrado pela autora, 2019.

5.4 Reação de Shinoda e Pew

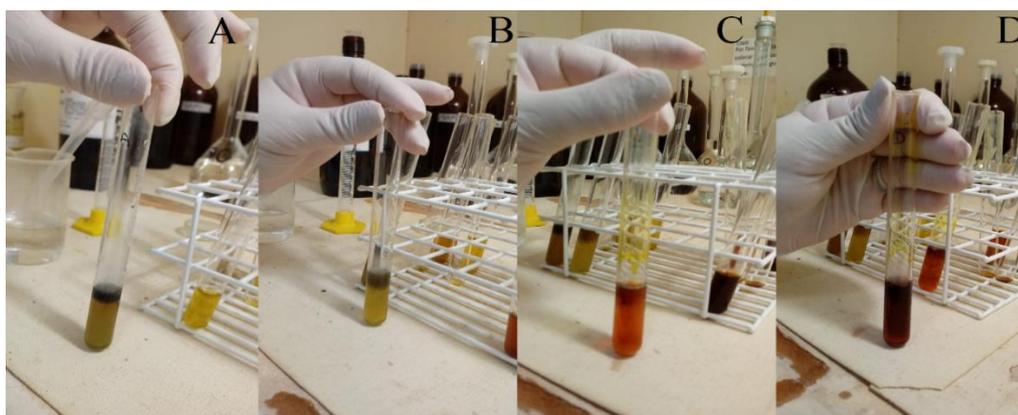
As reações de Shinoda e Pew são essenciais para a determinação de flavonoides dentre eles flavononas, flavonóis, di-hidroflavonóis e flavonas, e a confirmação da presença desses ativos se dá pela alteração de cor, sendo positivo a coloração rósea à vermelha. (SCHAYDEGGER *et al.*, 2017).

Figura 7 – Reação de Shinoda



Fonte: Registrado pela autora, 2019.

Figura 8 – Reação de Pew



Fonte: Registrado pela autora, 2019.

As amostras vegetais A e B analisadas, apresentaram resultados negativos tanto para a reação de Shinoda como para a reação de Pew (figuras 7 e 8). Já as amostras de extrato seco C e D, apresentaram resultados positivos, pois resultaram em coloração avermelhada de acordo com os princípios da reação. Isso pode ser indicativo de baixos teores de metabólitos secundários na droga vegetal seca. A quantidade de metabólitos secundários presentes na planta pode ser influenciada por diversos fatores, entre eles, horário da coleta, estação do ano, armazenamento entre outros. Para a produção dos extratos secos, é possível um isolamento dos metabólitos de interesse, aumentando a disponibilidade do metabólito secundário (SILVA *et al.*, 2019).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Ginkgo biloba* é um fitoterápico amplamente utilizado por seus benefícios, dentre eles é possível mencionar seu efeito sobre a memória e o aprendizado. Ele é comercializado nas formas de extrato seco, folhas a granel e comprimidos.

Nesse estudo foram utilizados para o controle de qualidade suas folhas e o extrato seco.

O controle da qualidade da droga vegetal *G. biloba* foi realizado e diante disso foi possível encontrar algumas divergências de acordo com os compêndios oficiais.

A determinação de material estranho presente na droga vegetal se mostrou com valores muito distantes do proposto pela literatura.

A quantidade do teor de cinzas, a amostra “A” ficou fora do padrão e a amostra “B” ficou dentro do padrão esperado e estabelecido pela SBF. A determinação do teor de umidade, foi satisfatória pois os resultados obtidos ficaram dentro dos padrões propostos pela Farmacopéia Brasileira.

Os resultados das amostras a granel das reações de Pew e Shinoda são muito interessantes, pois não atingiram a coloração entre rósea a vermelha, indicando assim que são negativos para flavonóides, já as amostras de extratos secos ficaram dentro do padrão esperado, pois atingiram a coloração vermelha.

Esses resultados apenas reforçam que o controle de qualidade deve sempre ser realizado e também prova que as amostras vendidas a granel não possuem nenhum tipo de controle onde indica que podem estar adulteradas e/ou contaminadas, trazendo assim grande preocupação com os usuários que fazem o uso dessa droga vegetal na forma de chás, pois não há garantia que o seu principal ativo está presente em quantidade suficiente para o resultado esperado.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, Rodrigo F.; BAGATINI, Fabíola; SIMÕES, Cláudia MO. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. Rev Bras Farmacogn, v. 18, n. 1, p. 117-26, 2008.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; < <http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em 01 de Maio de 2019.

BACCHI EM. Controle de qualidade de Fitoterápicos. In: Stasi LC. Plantas Mediciniais: Arte e ciência um guia de estudo interdisciplinar. São Paulo: Editora da Universidade Estadual Paulista, 1996. Cap. 12, p.169-86.

BARA, M.T.F.; CIRILO, N.H.; OLIVEIRA, V.de. Determinação de ginkgoflavonóides por cromatografia líquida de alta eficiência em matérias primas e produtos acabados. Rev. Eletr. Farm. Goiás - Brasil, v.1, n.1, p.1-7, 2004. Disponível em:<<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/1748/1843>>. Acesso em: 24 out 2019.

BARNES J, ANDERSON L. A, PHILLIPSON J. D 2005. Plantas medicinales:guía para los profesionales de la salud. Barcelona: Pharma Editores.

BITENCOURT J.; MAYER J.L.S.; ZUFFELLATO – RIBAS K.C. Propagação vegetativa de Ginkgobiloba por alporquia. **Rev. Bras. PI. Med. Botucatu**. São Paulo – Brasil, v.9, n.2, p.71-74, 2007. Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/servicos/publicacoes/rbpm/pdf_v9_n2_2007/artigo8_v9n2_71-74.pdf>. Acesso em: 24 out 2019.

BLUMENTHAL M, GOLDBERG A, BRINCKMANN J 2000. Herbal Medicine: **Expanded commission e monographs**. Austin: American Botanical Council.

BLUMENTHAL, M. The Complete German Commission E monographs. Austin: American Botanical Council, 1998.

BOETTICHER, A.V.. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. **Neuropsychiatr Dis Treat**. Lueneburg - Alemanha, v.7, p.441–447, 2011. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 3157487/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC_3157487/)>. Acesso em: 24 out 2019.

BRASIL. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira, volume 4/Agencia nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: ANVISA, 2010. 546p., 1v/il.

BRASIL. Ministério da Saúde. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 5, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2008**. Brasília, DF, 2019.

CARDOSO, Jean Carlos et al. Avanços e desafios na produção in vitro de metabólitos secundários de plantas medicinais. *Horticultura Brasileira*, v. 37, n. 2, p. 124-132, 2019.

CARVALHO, Jane Maria de et al. **Estado da arte da manipulação de fitoterápicos do programa de plantas medicinais e fitoterapia do município do Rio de Janeiro**. 2012.

CHEN et al., Clinical Herbal Interactions with Conventional Drugs: From Molecules to Maladies. *Curr Med Chem*. MDC 30, Flórida – USA, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21919844>>. Acesso em: 28 out 2011.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP). **Cartilha Comissão Assessora de Homeopatia**. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia, 2013.

CRUZ et al., Efeitos do extrato de Ginkgo biloba (EGB 761) e da natação repetida sobre memória, ansiedade e atividade motora de ratos. **Rev. De ciências farmac. Básica Apl**. Santa Catarina – Brasil, v.31, n.2, p.149-155, 2010. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1113/946>. Acesso em: 24 out 2019.

CUNHA P, SILVA A, P, ROQUE O. D. Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2003. 701p.

DA CRUZ MONTEIRO, Siomara; BRANDELLI, Clara Lia Costa. **Farmacobotânica: Aspectos Teóricos e Aplicação**. Artmed Editora, 2017.

DA CRUZ MONTEIRO, Valéria Melo et al. Fitoterapia tradicional e práticas integrativas e complementares no sistema de saúde do Brasil. 2018.

DAL'BELO, S.L. **Avaliação da eficácia fotoprotetora, penetração cutânea e segurança de formulações cosméticas contendo extratos de chá verde e *Ginkgo biloba***. 2008. 176f. Dissertação (Doutorado em ciências farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2008.

DE ARAÚJO MARTINS, José Jonas et al. O DESENVOLVIMENTO DE AÇÕES VISANDO À CONSCIENTIZAÇÃO DA POPULAÇÃO NO QUE DIZ RESPEITO AO USO DE PLANTAS MEDICINAIS. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 6, n. 1, 2019.

DE REZENDE, Fernanda Mendes et al. Vias de síntese de metabólitos secundários em plantas. **Laboratório de Ensino de Botânica**, p. 93, 2016.

DORNAS et al. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** Ouro Preto – MG, v.28, n.13, p.241-249, 2008. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/235/230. Acesso em: 27 out 2011.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 4.ed. Parte II. São Paulo: Atheneu, 2000.

GETTENS, L; FRASSON, A.P. Estudo comparativo da atividade antioxidante de creme aniônico e não-iônico contendo extrato seco e extrato gincólico de *Ginkgo biloba*. **Rev. Contexto e saúde**. Rio Grande do Sul – Brasil, v.6, n.12, p.41-47, 2007. Disponível em: http://www1.unijui.edu.br/Portal/Modulos/revistas/?nIpPZ3xVCGAjX8EF9fuytUHSVSanoU3poOWS7iibOvpd1owQbLBnrocHniD5LTAwHui8XzPKFjHk44__PLS__S74VZA==>. Acesso em: 24 out 2019.

GOLD et al., Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. **J Neuroimmunol.** Department of Neurology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246, Hamburg Alemanha, v. 138, N. 1 -2, p. 99 – 105, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742659>>. Acesso em: 24 out 2019.

GRANGER AS 2001. **Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures.** Age Ageing 30: 523-525.

LAINETTI R, BRITO ERS. A saúde pelas plantas e ervas do mundo inteiro. Rio de Janeiro: Ediouro; 1980.

LEITE, Tonny Cley Campos; BRANCO, Alexsandro. Análise das bulas de medicamentos à base de Ginkgo biloba L. **Rev Cienc Farm Básica Apl**, v. 31, n. 1, p. 83-87, 2010.

LOPES, M.A, 2003. Drogas inteligentes. Disponível em: <www.saude.rio.rj.gov.br/servidor/cgi/public/cgilua.exe/web/templates/htm/v2/view.htm?infoid=361&editionsectionid=69>. Acesso em: 24 out 2019.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

MARTINAZZO, A. P. Secagem, armazenamento e qualidade de folhas de *Cymbopogon citratus* (D.C) Stapf. Tese, Universidade Federal de Viçosa, p. 140, 2006.

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M.; CASTELLANI, D. C. et al. **Plantas medicinais.** Viçosa, MG: UFV, 2003.

MASCHEN, R. C. et al. Controle de qualidade das folhas de ginkgo biloba l. comercializadas para decocção e infusão. Revista Sapiientia–PIO XII, nº12 Nov, 2013.

MEISEL C, JOHNE A, ROOTS I 2003. **Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen.** *Atherosclerosis* 167: 367.

Micromedex 2005. Drug-Reax Interactive Drug interactions 2005: Ginkgo. <<http://cdrompro.com.br/micromedex/trial.html>>, acessada em abril de 2019.

NASCIMENTO-JÚNIOR, B. J. et al. Avaliação do conhecimento e percepção dos profissionais da estratégia de saúde da família sobre o uso de plantas medicinais e fitoterapia em Petrolina-PE, Brasil. **Rev. Bras. Pl. Med., Campinas**, v. 18, n. 1, p. 57-66, 2016.

OLIVEIRA, Kellen Cristina Santiago de; BUDEL, Jane Manfron. Avaliação da qualidade de amostras de Boldo do Chile (*Peumus boldus molina*), comercializadas em Curitiba PR, na forma de sachês. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 11, 2017.

BRASIL. ANVISA, Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/103202-10.html>>. Acesso em 24 out 2019.

BRASIL. ANVISA, Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RE_89_16_03_2004.pdf>. Acesso em: 24 out 2019.

ROCHA, L.M. Cuidados na preparação de medicamentos com Extratos Padronizados de Ginkgo Biloba. **Infarma**, v.18, n.11/12, 2006. Disponível em: > <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/11/infarma08.pdf>>. Acesso em: 24 out 2019.

Santo-Brasil, v.5, n.2, p.90-95, 2007. Disponível em: <http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/06_SchneiderCMetal_9095.pdf>. Acesso em: 24 out 2019.

SANTOS, Fabiane CV et al. Contribuição à qualidade do chá de Ginkgo biloba L.(Ginkgoaceae) comercializado no estado do Rio de Janeiro. **Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia-ISSN: 1984-5693**, v. 7, n. 1, p. 2, 2015.

SCHAYDEGGER, Carolynne Pazini et al. Desenvolvimento De Goma Medicamentosa De Gelatina Contendo Extrato Aquoso Das Cascas Dos Frutos Da Jabuticabeira. **Revista Univap**, v. 22, n. 40, p. 336, 2017.

SCHNEIDER et al. O extrato de folhas e sementes do ginkgo, *Ginkgo biloba* L. (*Ginkgoaceae*) no tratamento e profilaxia das isquemias. *Natureza on line*. **ESFA**, Espírito

<http://serralves.ubiprism.pt/species/show/954>> Acesso em: 29 out 2019.

SEXTO, Paloma Alves da Silva et al. Cultivo in vitro e estaquia de *Ginkgo biloba* L. 2005.

SHAHIDI, F.; NACZK, M. Phenolics in foods and nutraceuticals. Boca Raton: CRC Press, 2003. 576 p.

SHANH, Z.A; NADA, S.E; DORÉ S. Heme oxygenase 1, beneficial role in permanent ischemic stroke and in *Ginkgo biloba* (EGb 761) neuroprotection. **Neurosciense**, Toledo, USA, v. 180, p.248-255, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334424>>. Acesso em: 24 out 2019.

SIERPINA, S.V; WOLLSCHLAEGER, B.; BLUMENTHAL, M. *Ginkgo biloba*. **Am Fam Physician**. Texas-USA, v.68, n.5: p.923-926, 2003. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/2003/0901/p923.html>>. Acesso em: 24 out 2019.

SILVA, F. C.; RIBEIRO, Alan Bezerra; RIBIEIRO, PRS. Avaliação da qualidade de plantas medicinais comercializadas no município de Imperatriz, Maranhão. 2017.

SILVA, Rosyelle Valerio da et al. Composição química de diferentes extratos de *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. 2019.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; MELLE, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5ª edição. Porto Alegre: UFRGS. 1999, Capítulo 15, p. 388-390.

SMITH, J.V. e LUO, Y. Studies on molecular mechanisms of *Ginkgo biloba* extract. **Department of Biological Sciences**. Heidelberg-Alemanha, v.64, n.4, p.465-472, 2004. Disponível em: <<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=15752312>>. Acesso em: 24 out 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACOGNOSIA. **Flavonoides e antocianos**. Disponível em: <http://www.sbfgnosia.org.br/Ensino/flavonoides_e_antocianinos.html>. Acesso em 05 de Junho de 2018.

TOBIAS, M. CONTROLE DE QUALIDADE DE DROGAS VEGETAIS DE FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DE MARINGÁ (PARANÁ - BRASIL). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 1, 24 out. 2007.

USAI, S; GRAZZI, L; BUSSONE, G. Ginkgolide B as migraine preventive treatment in young age: results at 1-year follow-up. **Neurol. Sci**, v. 32 p. 197-199, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21533745>>. Acesso em: 24 out 2019.

VALMORBIDA, Janice; LESSA, Antônio Oliveira. Enraizamento de estacas de Ginkgo biloba tratadas com ácido indolbutírico e ácido bórico. **Ciência e Agrotecnologia**, p. 398-401, 2008.

VIZZOTTO, M.; KROLOW, A. C. R.; WEBER, G. E. B. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. **Embrapa Clima Temperado-Documentos (INFOTECA-E)**, 2010.

WARD et al., Ginkgo biloba extract: Cognitive enhancer or antistress buffer. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, USA, v.72, p.913-922, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305702007682>> Acesso em: 24 out 2019.

Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow MS 2004. **Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole**. **Pharmacogenetics** 14: 841-850.