

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

GRADUAÇÃO NO CURSO DE MEDICINA

ANDRÉ LUIS SOUSA ALBUQUERQUE

MARIA JULIA TEIXEIRA COSTA E SILVA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE RELEVANTES
ASSOCIADAS À *GINKGO BILOBA L.***

**CLINICALLY RELEVANT DRUG INTERACTIONS ASSOCIATED WITH
*GINKGO BILOBA L.***

GOIÂNIA

2024

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

GRADUAÇÃO NO CURSO DE MEDICINA

ANDRÉ LUIS SOUSA ALBUQUERQUE

MARIA JULIA TEIXEIRA COSTA E SILVA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE RELEVANTES
ASSOCIADAS À *GINKGO BILOBA L.***

**CLINICALLY RELEVANT DRUG INTERACTIONS ASSOCIATED WITH
*GINKGO BILOBA L.***

Trabalho de Conclusão de Curso para
obtenção do grau em bacharel em
Medicina pela Pontifícia Universidade
Católica de Goiás.

Orientador: Vinícius Barreto da Silva

GOIÂNIA

2024

RESUMO

A *Ginkgo biloba L.*, popularmente conhecida como fósil vivo, é considerada nativa da China e tem sido usada como planta medicinal tradicional há mais de 2.000 anos. Os compostos ativos e efeitos farmacológicos dessa espécie (flavonóides, terpenóides, biflavonóides e ácidos orgânicos) são amplamente utilizados para tratar distúrbios cardiovasculares e neurológicos. Assim, em razão dos efeitos produzidos pelo extrato da espécie nos sistemas nervoso e cardiovascular e visto que existem medicamentos que possuem os seus sítios de ação nesses sistemas, é fundamental considerar as possíveis interações medicamentosas que serão geradas ao utilizar a planta em conjunto com outros fármacos. Nesse sentido, o presente estudo buscou descrever as possibilidades de interações associadas aos ingredientes terapêuticos da *Ginkgo biloba L.*, incluindo os efeitos, mecanismos prováveis e riscos para a saúde de eventuais usuários. O estudo das interações foi realizado com a utilização do módulo “Interactions Checker” do repositório de informações farmacológicas Drugs.com, descrevendo-se o potencial de interações de cada grupo de fármacos com a espécie vegetal. A partir do agrupamento das interações, foram encontradas classes farmacológicas que interagem com a espécie induzindo sangramentos e convulsões, além de classes que interagem por diferentes mecanismos e por mecanismos ainda desconhecidos. Assim, é perceptível a capacidade que as moléculas do fitoterápico possuem de interagir com diversos medicamentos de uso prevalente, principalmente em pacientes com distúrbios cardiovasculares e neurológicos em uso concomitante de *Ginkgo biloba L.* Diante disso, foi possível destacar os efeitos adversos para que possam ser evitados ou monitorados, garantindo segurança terapêutica ao paciente.

PALAVRAS-CHAVES: Farmacologia; Fitoterapia; Memória; Alzheimer; Efeitos adversos

ABSTRACT

Ginkgo biloba L., popularly known as a living fossil, is considered native to China and has been used as a traditional medicinal plant for over 2,000 years. The active compounds and pharmacological effects of this species (flavonoids, terpenoids, biflavonoids, and organic acids) are widely used to treat cardiovascular and neurological disorders. Thus, due to the effects produced by the extract of the species on the nervous and cardiovascular systems and since there are drugs that have their sites of action in these systems, it is essential to consider the possible drug interactions that will be generated when using the plant in conjunction with other drugs. In this sense, the present study sought to describe the possibilities of interactions associated with the therapeutic ingredients of Ginkgo biloba L., including the effects, probable mechanisms, and health risks for potential users. The study of interactions was carried out using the "Interactions Checker" module of the pharmacological information repository Drugs.com, describing the potential for interactions of each group of drugs with the plant species. From the grouping of interactions, pharmacological classes were found that interact with the species inducing bleeding and seizures, in addition to classes that interact by different mechanisms and by still unknown mechanisms. Thus, it is noticeable the capacity that the molecules of the herbal medicine have to interact with various prevalent use drugs, mainly in patients with cardiovascular and neurological disorders in concomitant use with Ginkgo biloba L. In view of this, it was possible to highlight the adverse effects so that they can be avoided or monitored, ensuring therapeutic safety to the patient.

KEYWORDS: Pharmacology; Phytotherapy; Memory; Alzheimer; Adverse effects

1. INTRODUÇÃO:

A *Ginkgo biloba* L. (família: Ginkgoaceae) popularmente conhecida como fóssil vivo, sofreu muito poucas mudanças evolutivas ao longo de 200 milhões de anos e é considerada nativa da China (GU et al., 2022) (MOHANTA, T. K.; TAMBOLI, Y. & ZUBAIDHA, P. K., 2014). Árvore primitiva, decídua, de 6-10m de altura. Folhas semelhantes às da avenca, de consistência coriácea, de 4-7cm de comprimento, irregularmente lobadas e com nervuras lineares saindo do ponto de fixação com o pecíolo e daí irradiando como um leque (LORENZI, H.; MATOS, F. J. A., 2002). A espécie tem sido usada como planta medicinal tradicional há mais de 2.000 anos na China e cultivada na Europa, Ásia, Argentina, América do Norte e Nova Zelândia e regiões de altitude do sul do Brasil (NOOR-E-TABASSUM et al., 2022). É frequentemente usada para melhorar as funções cognitivas em casos de demência e perda de memória, e tem sido investigada no tratamento da doença de Alzheimer (SIERPINA, V. S.; WOLLSCHLAEGER, B. & BLUMENTHAL, M., 2003).

Tabela 1 – Compostos da *Ginkgo biloba* L.

Flavonóides	Terpenóides	Biflavonóides	Ácidos orgânicos
Quercetina	Bilobalida	Ginkgetina	Ácido ginkgólico
Kaempferol	Ginkgolídeo	Ciadopitysina	Ácido ferúlico
Isoharmnetina		Isoginkgetina	Ácido protocatecuico
Rutina		Amentoflavona	Ácido cafeico
Luteolina		Bilobetina	Ácido vanílico
Delphidenon		5'-metoxibilobetina	Ácido isovanílico
Miricetina			Ácido sinápico
			Ácido gálico
			Ácido p-hidroxibenzóico
			Ácido m-hidroxibenzóico
			Ácido p-cumárico

Grande parte dos estudos sobre *G. biloba* L. se concentra na utilização do extrato padronizado de *Ginkgo biloba* (EGb) 761. A *G. biloba* L. parece exercer seus efeitos por meio de sua atividade antioxidante e do fator ativador antiplaquetário (anti-PAF), através de flavonas e lactonas terpênicas, respectivamente. Podendo induzir efeitos moduladores no tônus da cerebrovasculatura, na atividade do receptor/transmissor, no metabolismo da glicose e na atividade eletroencefalográfica (DIAMOND, B. J.; BAILEY, M. R., 2013). Os ginkgolídeos, especialmente o ginkgolídeo B, inibem o Fator de Ativação Plaquetária (PAF), potencializando os parâmetros hemodinâmicos, como o aumento do fluxo sanguíneo, por meio da diminuição da viscosidade sanguínea e da agregação eritrocitária, além de reduzir a densidade dos radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos. (GARCIA, 1998). Os efeitos benéficos do *Ginkgo biloba* incluem melhoria da memória de curto prazo, proteção contra

danos oxidativos e apoptose nos tecidos nervosos, que foram observados com destaque na isquemia cerebral e na doença de Alzheimer, além de propriedades vasorrelaxantes.

Nesse contexto, em razão dos efeitos produzidos pelo extrato de *G. biloba* L. nos sistemas nervoso e cardiovascular e visto que existem medicamentos que possuem os seus sítios de ação nesses sistemas, é fundamental considerar as possíveis interações medicamentosas que seriam geradas ao utilizar a planta em conjunto com outros fármacos. De forma geral, as interações medicamentosas acontecem quando o efeito de determinado fármaco é alterado devido a utilização simultânea de outro fármaco ou alimento ou devido a ação de agentes químicos presentes no ambiente (CHENO, CARDILLI & KOBAYASHI, 2019). Nesse sentido, as interações medicamentosas podem ser classificadas em interação fármaco-fármaco, interação fármaco-doença e interação fármaco-alimento (ROGERO-BLANCO et al., 2021). As interações fármaco-fármaco são o tipo mais prevalente, sendo que a chance de ocorrência dessas interações aumenta proporcionalmente ao número de fármacos utilizados pelo indivíduo (CHENO, M. Y.; CARDILLI, C. V. C. & KOBAYASHI, 2019) (ROGERO-BLANCO et al., 2021). Assim, esse tipo de interação pode aumentar ou diminuir os efeitos desejados de um medicamento e também pode intensificar os seus efeitos adversos (MCQUADE, B. M.; CAMPBELL, A., 2021). Ademais, as interações medicamentosas podem ser divididas em relação a velocidade de início em rápidas (efeitos da interação aparecem em até 24 horas), tardias (efeitos ocorrem depois de 24 horas) e não especificadas (início dos efeitos não documentado na literatura) (CHENO, M. Y.; CARDILLI, C. V. C. & KOBAYASHI, 2019).

A ocorrência de interações medicamentosas tem se mostrado frequente devido ao aumento do número de prescrições que contêm múltiplos medicamentos, principalmente em casos de pacientes portadores de condições crônicas, como diabetes mellitus, distúrbios cardiovasculares e câncer (XIONG et al., 2022). A maior parte dessas interações é considerada prejudicial, relacionadas ao aumento do risco de aparecimento de efeitos farmacológicos adversos inesperados, diminuição do efeito terapêutico do fármaco e toxicidade. Nesse sentido, a não identificação precoce das interações medicamentosas também está associada a um aumento do número de internações e gastos médicos, além de um tempo prolongado de hospitalização, podendo provocar danos graves nos indivíduos, deterioração da sua condição física e, em alguns casos, o óbito do paciente (SOUSA et al., 2023). Outro fator associado ao aumento do número de interações medicamentosas é a prática da automedicação, a qual consiste na utilização de um medicamento sem a prescrição de um profissional (SECOLI et al., 2018). Essa conduta pode decorrer da indicação dessas substâncias por parte da família, amigos e vizinhos do indivíduo (ICTQ - Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade, 2018), sendo influenciada por fatores como escolaridade, nível socioeconômico e disponibilidade dos medicamentos para o público (RAFATI et al., 2023).

A relação dose-resposta de um fármaco é estabelecida pela farmacodinâmica (efeito que a droga produz sobre o organismo) e pela farmacocinética (ação do organismo sobre a droga) (AVRAM, M. J., 2020). A farmacodinâmica descreve a

variabilidade de ação de um fármaco, enquanto a farmacocinética se relaciona com a variabilidade nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, os quais influenciam a entrega de um fármaco, dos seus metabolitos ativos e a remoção dos seus sítios de ação (RODEN et al., 2019). Existem fatores que podem influenciar a farmacodinâmica e a farmacocinética, como idade, sexo, fatores genéticos, ambiente e estilo de vida (BECHTOLD, B.; CLARKE, J., 2021). Nesse sentido, destaca-se que as interações medicamentosas podem alterar os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos do agente terapêutico. Em relação a farmacocinética, essas alterações envolvem absorção gastrointestinal, ligação de proteínas no plasma e/ou tecido, transporte mediado por carreador através de membranas plasmáticas, além de mudanças no metabolismo. Ademais, as interações que alteram a farmacodinâmica, como por exemplo atuação de um agonista ou antagonista no receptor, também podem aumentar ou diminuir os efeitos de uma droga (CHOI, Y. H., 2020). Diante desse contexto, o presente estudo visa descrever, a partir da revisão científica da literatura e coleta de informações em repositórios de científicos sobre fármacos, as possíveis interações medicamentosas associadas aos ingredientes terapêuticos da *Ginkgo biloba L.* Traçando, assim, o perfil das interações medicamentos clinicamente relevantes, os seus efeitos e prováveis mecanismos, será possível destacar as combinações consideradas potencialmente perigosas relacionadas a espécie.

2. MÉTODOS:

A triagem das interações medicamentosas fármaco-fármaco associadas aos componentes bioativos da espécie vegetal *Ginkgo biloba* será realizada através do módulo “Interactions Checker” do repositório de informações farmacológicas Drugs.com (https://www.drugs.com/drug_interactions.html). Inicialmente, os fármacos que geram interações medicamentosas com os componentes da *Ginkgo biloba* serão agrupados de acordo com as suas aplicações terapêuticas na prática clínica. Posteriormente, o potencial de interações de cada grupo de fármacos com a espécie vegetal será descrito a partir da coleta das informações provenientes da plataforma com base em três níveis, incluindo o efeito/resultado clínico esperado da interação, o seu mecanismo provável e as condutas terapêuticas apropriadas para reduzir o risco. Serão selecionadas apenas as interações medicamentosas potencialmente perigosas para a saúde dos usuários de medicamentos disponíveis comercialmente no Brasil.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Tabela 4 - Fármacos que interagem com a *Ginkgo biloba L.* causando sangramento

Abciximabe	Diclofenaco	Nabumetona
Ácido acetilsalicílico	Dicumarol	Naproxeno
Ácido mefenâmico	Diflunisal	Oxaprozina

Alteplase	Dipiridamol	Piroxicam
Anisindiona	Edoxabana	Prasugrel
Anistreplase	Enoxaparina	Retepase
Antitrombina III	Epoprostenol	Rivaroxabana
Apixabana	Eptifibatida	Rofecoxibe
Ardeparina	Estreptoquinase	Sulindaco
Argatrobana	Etodolaco	Tenecteplase
Bivalirudina	Fenilbutazona	Ticagrelor
Bronfenaco	Fenoprofeno	Ticlopidina
Caplacizumabe	Flurbiprofeno	Tinzaparina
Celecoxibe	Fondaparinux	Tirofibano
Cetoprofeno	Heparina	Tolmetina
Cetorolaco	Ibuprofeno	Treprostnila
Cilostazol	Iloprostá	Uroquinase
Clopidogrel	Indometacina	Valdecoxibe
Dabigatrana	Lamotrigina	Varfarina
Dalteparina	Lepirudina	Vorapaxar
Danaparóide	Meclofenamato	
Defibrotida	Meloxicam	

Após a coleta de dados na plataforma Drugs.com, uma das possibilidades de interação descritas para *Ginkgo biloba L.* envolve o risco de hemorragia. Foram encontrados 64 fármacos disponíveis no Brasil e que podem gerar esse efeito. Dentro desse grupo são encontradas as classes: antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, trombolíticos, heparinas de baixo peso molecular, anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores seletivos da ciclooxigenase do tipo 2 (COX-2), anticonvulsivantes e análogos do receptor de prostaciclina.

A capacidade da *Ginkgo biloba L.* de bloquear a agregação plaquetária e aumentar o fluxo sanguíneo está relacionada a sua fração terpenóide, a qual é composta principalmente pelos ginkgolídeos A e B, na medida em que o ginkgolídeo B, ao inibir a formação do fator ativador de plaquetas (PAF) e a sua ligação aos receptores presentes nas membranas plaquetárias, possui uma potência maior para inibir a agregação plaquetária (BENT et al., 2005; ABEBE, W., 2019). O ginkgolídeo B é o antagonista mais potente do receptor do fator ativador de plaquetas (PAFR), possuindo a capacidade de inibir o efeito em cascata induzido pela PAF sobre a agregação plaquetária, na resposta inflamatória e em outras atividades biológicas (LOU et al., 2019). Alguns estudos sugerem que as moléculas da espécie vegetal são capazes de inibir essa agregação aumentando os níveis de trombolíticos, como por exemplo a prostaciclina e o óxido nítrico, enquanto outros sugerem que essas moléculas interferem na interação entre plaquetas e colágeno, o que impediria a agregação (BENT et al., 2005). Dessa forma, destaca-se que o extrato de *Ginkgo biloba L.* promove os seus efeitos sobre a hemostasia por meio da influência sobre o metabolismo das prostaglandinas, eliminação de radicais livres e antagonismo do FAP, o que tem como consequência redução da viscosidade sanguínea e vasodilatação, sobretudo quando associado a fármacos que apresentam efeito sinérgico (BENJAMIN et al., 2001).

Na literatura, estão presentes estudos que ilustram o efeito que a *Ginkgo biloba L.* possui sobre a hemostasia. Abebe (2019) encontrou em seu estudo a inibição significativa da agregação plaquetária em voluntários após o uso do fitoterápico, enquanto em outro estudo foi relatado o aumento de sangramento em pacientes que utilizavam o extrato da planta isoladamente ou em associação com anti-inflamatórios não esteroidais, sendo importante pontuar que esse sangramento era mais significativo ao utilizar essa combinação (ABEBE, W., 2019). Dentro das evidências fornecidas por 3 relatos retratados na revisão da literatura de Stephen Bent (2005), destaca-se o aumento de tempo de sangramento nos casos que avaliam essa medida laboratorial (BENT et al., 2005). Em um relato de caso de Rosenblatt (1997), um homem de 70 anos, o qual estava utilizando comprimidos de *Ginkgo biloba L.* a semana e era usuário de aspirina a três anos devido cirurgia de revascularização do miocárdio, sem história de trauma ocular, isquemia ou oclusão vascular, apresentou um sangramento ocular espontâneo, que não recorreu durante um período de 3 meses de acompanhamento após a suspensão do uso do fitoterápico e continuidade do uso da aspirina (ROSENBLATT, M.; MINDEL, J., 1997). Portanto, relatos de caso publicados na literatura sugerem associação entre *Ginkgo biloba L.* e eventos hemorrágicos (BENT et al., 2005).

Tabela 5 - Fármacos que interagem com a *Ginkgo biloba L.* induzindo convulsões

Ácido nalidíxico	Iloperidona	Metoclopramida
Alfainterferona 2 ^a	Imipramina	Mexiletina
Alfainterferona 2b	Interferona 1 alfacon	Milnaciprana
Alfapeginterferona 2a	Isocarboxazida	Mirtazapina
Alfarropeginterferona 2b	Lacosamida	Molindona
Betainterferona 1a	Levetiracetam	Morfina
Betainterferona 1b	Levofloxacino	Moxifloxacino
Betapeginterferona 1a	Levomilnaciprana	Muromonabe CD3
Efedrina	Levorfanol	Nalbufina
Ertapeném	Lidocaína	Nefazodona
Escitalopram	Lisdexanfetamina	Nelarabina
Eslicarbazepina	Lítio	Neostigmina
Etossuximida	Lomefloxacina	Nortriptilina
Etotoína	Lorazepam	Ofloxacino
Felbamato	Loxapina	Olanzapina
Fendimetrazina	Lurasidona	Ópio
Fenfluramina	Maprotilina	Oxamniquina
Fentanila	Mazindol	Oxcarbazepina
Flufenazina	Mefenitoína	Oxicodona
Fluoxetina	Mefloquina	Oximorfona
Fluvoxamina	Meropeném	Pemolina
Foscarnete	Mesoridazina	Pentazocina
Gabapentina enacarbil	Metadona	Perampanel
Galantamina	Metanfetamina	Perfenazina
Gamainterferona 1b	Metdilazina	Zonisamida
Ganaxolona	Metilfenidato	

Outra possibilidade de interação descrita para *Ginkgo biloba L.* encontrada envolve o risco de desenvolvimento de convulsões. Foram encontrados 77 fármacos disponíveis no Brasil que podem gerar esse efeito. Dentro desse número de fármacos estão as classes: antipsicóticos, fluoroquinolonas, opioides, antidepressivos, análogos do ácido gama aminobutírico, inibidores da colinesterase, antivirais, anticonvulsivantes, carbapenêmicos, descongestionantes nasais, estimulantes do SNC, interferons, anestésicos locais, antiarrítmicos, antieméticos, antimaláricos, anti-helmínticos e antagonistas do receptor AMPA.

Em relação a capacidade da *Ginkgo biloba L.* de induzir convulsões e antagonizar o efeito de anticonvulsivantes, é importante destacar que a 4'-O-metilpiridoxina, ou ginkgotoxina, a qual é obtida durante a extração de folhas da espécie, leva ao desenvolvimento de sintomas neurotóxicos. A ginkgotoxina é capaz de interferir na função, na biossíntese e no metabolismo da vitamina B6 e percebe-se que a diminuição da concentração dessa vitamina no organismo explica a ocorrência de convulsões epiléticas após a ingestão de ginkgo (JANG et al., 2015). A epilepsia gerada pela ginkgotoxina é causada por um desequilíbrio entre os níveis de GABA e glutamato gerado por uma desregulação da excitabilidade neuronal pela diminuição das formas ativas da vitamina B6 (piridoxal 5'-fosfato - PLP e piridoxamina 5'-fosfato - PMP), as quais participam de importantes reações enzimáticas, como por exemplo a síntese de neurotransmissores (JANG et al., 2015; KÄSTNER et al., 2007). Destaca-se que a ginkgotoxina e a vitamina B6 apresentam estruturas semelhantes, porém, a ginkgotoxina possuiria uma afinidade de ligação mais forte à piridoxal quinase quando comparada à vitamina B6. Assim, devido a diminuição do pirofosfato de piridoxal, ocorre uma menor formação de GABA, o principal neurotransmissor de função inibitória (JANG et al., 2015). Posto isso, em relação ao desequilíbrio gerado entre GABA e glutamato anteriormente citado, com a diminuição da concentração de GABA, aumenta a possibilidade de os neurônios atingirem o seu limiar e outro impulso nervoso seja originado e, por outro lado, o aumento dos níveis de glutamato também agrava o risco da ocorrência de convulsões, por diminuir o limiar convulsivo.

Dentro desse contexto, Jang (2015) relata o caso de uma mulher de 51 anos que não apresentava nenhuma doença subjacente e, decorridas 12 horas após o consumo de um quilo de nozes de ginkgo, apresentou uma convulsão tônico-clônica generalizada seguida por fraqueza generalizada e tontura. No seu histórico, a paciente não apresentava algum fator de risco que justificasse a ocorrência da convulsão: não havia passado por algum tipo de traumatismo cranioencefálico recente ou doença infecciosa, não era usuária de tabaco e álcool e não possuía histórico familiar específico que explicasse o episódio convulsivo (JANG et al., 2015). Granger (2001) relata dois casos de pacientes os quais possuíam epilepsia bem controlada e, após 2 semanas de consumo do extrato de *Ginkgo biloba L.*, começaram a apresentar convulsões recorrentes, as quais se cessaram após a descontinuação do fitoterápico. No primeiro caso relatado, o homem de 78 anos havia adquirido o medicamento fitoterápico sem discutir a possibilidade com o médico que o acompanhava e começou a utilizá-

la em conjunto com outros medicamentos que já utilizava. Em relação as convulsões que ele apresentou após o uso da *Ginkgo biloba L.*, é necessário pontuar que nenhuma causa sistêmica ou infecciosa que justificasse a ocorrência dos episódios convulsivos foi encontrada. A segunda paciente cujo caso foi relatado era uma mulher de 84 anos com demência grave que apresentou um estado epiléptico após utilizar o fitoterápico por 12 dias, prescrito pelo seu psiquiatra. Ao ser admitida no pronto-socorro, foi interrompida a utilização de *Ginkgo biloba L.* e, após 48 horas da suspensão da prescrição, a mulher não apresentou mais convulsões. Dessa forma, diante do contexto apresentado nos relatos de caso, pode ser percebido que os episódios convulsivos provocados após a ingestão de *Ginkgo biloba L.* cessaram após a interrupção do fitoterápico, o que indica que o potencial que a espécie possui de desencadear convulsões não é permanente (GRANGER, A. S., 2001).

Tabela 6 - Fármacos que interagem com a *Ginkgo biloba L.* através de diferentes mecanismos

Verteporfina	Efavirenz
Trazodona	Flibanserina
Eliglustate	Lomitapida

Após consulta na plataforma, foram encontrados 6 fármacos disponíveis no Brasil, os quais interagem através de diferentes mecanismos com a *Ginkgo biloba L.* Entre esses medicamentos, podem ser encontradas as seguintes classes: antidepressivos, antirretrovirais, antineoplásicos, inibidores de MTP (proteína de transferência microssomal de triglicerídeos), agonistas do receptor da melanocortina 4 e inibidores da ceramida glicosiltransferase. Dentro dessa categoria, os fármacos eliglustate, efavirenz, flibanserina e lomitapida possuem uma interação farmacocinética com a *Ginkgo biloba L.*, o que quer dizer que a administração conjunta dos fármacos citados com o fitoterápico pode levar ao aumento ou a diminuição dos efeitos gerados pelos fármacos. No caso do eliglustate, flibanserina e lomitapida, as moléculas do fitoterápico agem como inibidores fracos do CYP450 3A4, o que gera um aumento das concentrações plasmáticas desses fármacos, os quais são metabolizados por esse citocromo, e, conseqüentemente, os efeitos gerados por eles são ampliados. Pode ser citado como exemplo o aumento dos níveis de flibanserina que pode ter como consequência a ampliação do risco de ocorrência de depressão do sistema nervoso central, hipotensão e síncope (AGARWAL, R.; BAID, R., 2018).

Por outro lado, em relação a associação entre *Ginkgo biloba L.* e efavirenz, Wiegman, Brinkman e Franssen (2009) relataram um caso de falha antirretroviral de um paciente de 47 anos que fazia uso regular de terapia antirretroviral há 10 anos, utilizando o medicamento efavirenz há 2 anos em associação com emtricitabina e tenofovir. Em relação ao histórico do paciente, nenhum medicamento foi descontinuado ou adicionado nesse período e, quando questionado, o paciente relatou que estaria utilizando *Ginkgo biloba L.* há alguns meses. Como evidência da falha do tratamento, verificou-se em amostras de plasma a diminuição da concentração de efavirenz e aumento da carga viral do paciente. É provável que os terpenóides presentes na fitoterápico interagem com o efavirenz através da indução do CYP3A4 e da glicoproteína P, o que levaria a

diminuição da concentração plasmática do medicamento, o que pode desencadear, como descrito no relato de caso, uma falha antirretroviral (WIEGMAN, D. J.; BRINKMAN, K.; FRANSSSEN, E. J. F., 2009).

Quanto a interação gerada entre *Ginkgo biloba L.* e trazodona, Galluzzi e colaboradores (2000) descreveram o caso de uma paciente que possuía a doença de Alzheimer e evoluiu para um estado comatoso após a ingestão associada do fitoterápico e uma dose baixa de trazodona. No terceiro dia após o início do regime terapêutico, a paciente começou a apresentar instabilidade de marcha e sonolência e, após uma hora, adormeceu e a cuidadora não conseguiu acordá-la. No hospital, a paciente deu entrada com escala de coma de Glasgow 6/15 e foi constatado que ela havia ingerido 320mg de Eg761 e 100mg de trazodona em aproximadamente 50 horas. A paciente acordou após a administração de 1mg de flumazenil intravenoso e foi reavaliada 2 meses após a suspensão da associação, sendo constatado que o seu comportamento e funções cognitivas permaneceram inalterados. É importante pontuar que a administração ao acaso de flumazenil no caso descrito levou a investigação da relação entre trazodona, *Ginkgo biloba L.* e o sistema gabaérgico. A hipótese levantada seria que os flavonóides, um dos compostos presentes no fitoterápico, contribuíram para uma elevação subclínica da atividade gabaérgica por meio de uma ação direta sobre o receptor dos benzodiazepínicos e além disso, o aumento na função do CYP3A4 e da produção de meta-clorfenilpiperazina (mCPP) deixaram clinicamente aparente o aumento da atividade gabaérgica. Assim, o flumazenil poderia ter bloqueado a ação dos flavonóides, o que encerrou a manifestação clínica (GALLUZZI, S., 2000).

Tabela 7 - Fármacos que interagem com a *Ginkgo biloba L.* através de mecanismos desconhecidos

Triclormetiazida	Metolazona
Bendroflumetiazida	Indapamida
Benzotiazida	Hidroflumetiazida
Clortalidona	Hidroclorotiazida
Polítiazida	Nifedipino

A última possibilidade de interação relacionada a *Ginkgo biloba L.* encontrada após a consulta na plataforma de dados Drugs.com envolve mecanismos ainda desconhecidos. Dentro dessa classificação foram encontrados 10 fármacos, sendo 9 desses pertencentes a classe dos diuréticos e 1 deles um anti-hipertensivo.

A administração conjunta de *Ginkgo biloba L.* e diuréticos tiazídicos e tiazidínicos, como por exemplo clortalidona e hidroclorotiazida, pode levar ao aumento da pressão arterial, decorrida uma semana do início do uso dessa associação. Destaca-se que o quadro desenvolvido a partir dessa combinação pode ser revertido através da descontinuação dos medicamentos (OLIVEIRA, A. C. D.; BARRETO, T. O. S.; NETO, J. F. A., 2021). Uma segunda associação descrita, cujo mecanismo de interação também é desconhecido, é a de *Ginkgo biloba L.* com o nifedipino, um anti-hipertensivo bloqueador dos canais de cálcio. A utilização dessa combinação pode levar a um aumento dos efeitos adversos

gerados pelo nifedipino (ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F. & SIMÕES, C. M. O, 2008).

Em relação ao uso combinado com a nifendipino, Yoshioka e colaboradores (2004) realizaram um estudo comparativo dessa coadministração, os voluntários do estudo receberam 10mg de nifendipino, 240mg do fitoterápico e 200 ml de água. Foram analisados no estudo, até 12 horas após a administração, os efeitos que normalmente estão associados a administração de nifendipino, como tonturas e dores de cabeças. Em relação a esses sintomas, três dos oito indivíduos analisados apresentaram cefaleias prolongadas e graves ao utilizar a combinação, três deles exibiram fogachos e 1 deles apresentou tontura. Visto que esses sintomas estão geralmente associados ao pico plasmático de concentração do medicamento, é necessário pontuar que no estudo foi percebido que essa associação aumentou aproximadamente 30% o valor médio da concentração máxima de nifendipino. Particularmente no caso de dois indivíduos analisados, o aumento da concentração foi cerca de 2 vezes maior do que a apresentada pelo grupo controle (YOSHIOKA et al., 2004).

4. CONCLUSÃO:

De acordo com o estudo, é perceptível a capacidade que as moléculas do fitoterápico possuem de interagir com diversos medicamentos de uso prevalente, o que pode gerar riscos para a saúde dos usuários, através do desenvolvimento de efeitos adversos decorrentes da associação ou da ampliação ou diminuição dos efeitos desejados de um fármaco. Posto isso, é importante destacar que, tendo em vista que o extrato de *Ginkgo biloba L.* é amplamente utilizado no tratamento de distúrbios cardiovasculares e neurológicos, a maior parte de pacientes que o utilizarem estarão em um regime terapêutico que utiliza fármacos que geram interação. Ademais, é possível perceber, através do estudo feito, a importância de o médico sempre verificar as possíveis interações medicamentosas existentes quando um paciente relatar que está fazendo uso de um fitoterápico e também quando o desejar prescrevê-lo, pois, apesar de serem produtos de origem natural, o que gera uma sensação de segurança ao utilizá-los, os fitoterápicos são capazes de interagir com os medicamentos utilizados pelo paciente. Portanto, o presente trabalho pode ser considerado uma ferramenta para destacar a importância da conscientização acerca das interações medicamentosas no contexto da utilização de *Ginkgo biloba L.* concomitantemente com fármacos pertencentes às classes: antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, trombolíticos, heparinas de baixo peso molecular, anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores seletivos da ciclooxigenase do tipo 2 (COX-2), anticonvulsivantes, análogos do receptor de prostaciclina, antipsicóticos, fluoroquinolonas, opioides, antidepressivos, análogos do ácido gama aminobutírico, inibidores da colinesterase, antivirais, anticonvulsivantes, carbapenêmicos, descongestionantes nasais, estimulantes do SNC, interferons, anestésicos locais, antiarrítmicos, antieméticos, antimaláricos, anti-helmínticos, antagonistas do receptor AMPA, antirretrovirais, antineoplásicos, inibidores de MTP, agonistas do receptor da melanocortina 4, inibidores da ceramida glicosiltransferase, diuréticos e anti-hipertensivos. Dessa forma, será possível

que os efeitos adversos gerados por essas interações sejam evitados ou monitorados, o que garante o bem-estar dos pacientes que utilizam ou desejam utilizar esse fitoterápico.

5. REFERÊNCIAS:

ABEBE, W. Review of herbal medications with the potential to cause bleeding: dental implications, and risk prediction and prevention avenues. *The EPMA journal*, v. 10, n. 1, p. 51–64, 2019.

AGARWAL, R.; BAID, R. Flibanserin: A controversial drug for female hypoactive sexual desire disorder. *Industrial psychiatry journal*, v. 27, n. 1, p. 154, 2018.

ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M. O. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 1, p. 117–126, 2008.

AVRAM, M. J. Pharmacokinetic studies in pregnancy. *Seminars in perinatology*, v. 44, n. 3, p. 151227, abr. 2020.

BECHTOLD, B.; CLARKE, J. Multi-factorial pharmacokinetic interactions: unraveling complexities in precision drug therapy. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, v. 17, n. 4, p. 397–412, abr. 2021.

BENJAMIN, J. et al. A case of cerebral haemorrhage—can *Ginkgo biloba* be implicated? *Postgraduate medical journal*, v. 77, n. 904, p. 112–113, 2001.

BENT, S. et al. Spontaneous bleeding associated with ginkgo biloba: A case report and systematic review of the literature. *Journal of General Internal Medicine*, v. 20, n. 7, p. 657, 2005.

CHENO, M. Y.; CARDILLI, C. V. C.; KOBAYASHI, R. M. Drug Interactions in Elderly People Making use of oral Anticoagulants and Hospitalized in a Cardiology Hospital / Interações Medicamentosas nos Idosos em uso de Anticoagulantes Orais Internados num Hospital Cardiológico. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, v. 11, n. 5 SE-Research, p. 1312–1318, 4 out. 2019.

CHOI, Y. H. Interpretation of Drug Interaction Using Systemic and Local Tissue Exposure Changes. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 5, maio 2020.

DIAMOND, B. J.; BAILEY, M. R. Ginkgo biloba Indicações, mecanismos e segurança. v. 36, p. 73–83, 2013.

GALLUZZI, S. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 68, n. 5, p. 679a–6680, 2000.

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

GRANGER, A. S. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. *Age and ageing*, v. 30, n. 6, p. 523–525, 2001.

GU, K.J. et al. GinkgoDB: an ecological genome database for the living fossil, *Ginkgo biloba*. *Database: the journal of biological databases and curation*, v. 2022, jun. 2022.

ICTQ - INSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E QUALIDADE. Pesquisa – Automedicação no Brasil (2018). Disponível em: <https://ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2018>. Acesso em: 11 out. 2023.

JANG, H.S. et al. Ginkgotoxin induced seizure caused by vitamin B6 deficiency. *Journal of epilepsy research*, v. 5, n. 2, p. 104–106, 2015.

KÄSTNER, U. et al. The human pyridoxal kinase, a plausible target for ginkgotoxin from *Ginkgo biloba*. *The FEBS journal*, v. 274, n. 4, p. 1036–1045, 2007.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A.; Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto plantarum, 2002.

LOU, C. et al. Ginkgolide B enhances gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cell lines via inhibiting PAFR/NF- κ B pathway. *Biomedecine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]*, v. 109, p. 563–572, 2019.

MCQUADE, B. M.; CAMPBELL, A. Drug Prescribing: Drug-Drug Interactions. *FP essentials*, v. 508, p. 25–32, set. 2021.

MOHANTA, T. K.; TAMBOLI, Y.; ZUBAIDHA, P. K. Phytochemical and medicinal importance of *Ginkgo biloba* L. *Natural product research*, v. 28, n. 10, p. 746–752, 2014.

NGUYEN, T.; ALZHRANI, T. *Ginkgo Biloba*. [s.l.] StatPearls Publishing, 2023.

NOOR-E-TABASSUM et al. *Ginkgo biloba: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, v. 2022, p. 8288818, 2022.

OLIVEIRA, A.C.D.; BARRETO, T.O.S.; NETO, J.F.A. Interação de plantas medicinais com anti-hipertensivos. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. São Paulo, v.7.n.5. maio. 2021.

RAFATI, S. et al. Prevalence of self-medication among the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Journal of education and health promotion*, v. 12, p. 67, 2023.

RODEN, D. M. et al. Pharmacogenomics. *Lancet (London, England)*, v. 394, n. 10197, p. 521–532, ago. 2019.

ROGERO-BLANCO, E. et al. Drug interactions detected by a computer-assisted prescription system in primary care patients in Spain: MULTIPAP study. *The European journal of general practice*, v. 27, n. 1, p. 90–96, dez. 2021.

ROSENBLATT, M.; MINDEL, J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *ginkgo biloba* extract. The New England journal of medicine, v. 336, n. 15, p. 1108–1108, 1997.

SECOLI, S. R. et al. Self-medication practice trend among the brazilian elderly between 2006 and 2010: SABE study. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 21, n. Supl 2, 2018.

SIERPINA, V. S.; WOLLSCHLAEGER, B.; BLUMENTHAL, M. Ginkgo biloba. American family physician, v. 68, n. 5, p. 923–926, set. 2003.

SOUSA, A.P.R.; MELO, T.S.; LINHARES, M.I. MORMINO, K.B.N.T. Impacto Das Interações Medicamentosas Em Ambiente Hospitalar E Papel Do Farmacêutico Clínico Nesse Cenário: Revisão Sistemática De Literatura. Revista Saúde (Sta. Maria). 2023; 49.

WIEGMAN, D.J.; BRINKMAN, K.; FRANSSEN, E. J. F. Interaction of Ginkgo biloba with efavirenz. AIDS (London, England), v. 23, n. 9, p. 1184–1185, 2009.

XIONG, G. et al. DDInter: an online drug-drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety. Nucleic acids research, v. 50, n. D1, p. D1200–D1207, jan. 2022.

YOSHIOKA, M. et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. Biological & pharmaceutical bulletin, v. 27, n. 12, p. 2006–2009, 2004.