

Cássio M Schneider^{1,2}, Janaína M P Pereira^{1,3}, Luciany O Morais^{1,4} & Ary G Silva^{1,5}

O extrato de folhas e sementes do ginkgo, *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae) no tratamento e profilaxia das isquemias.⁶

The extract of leaves and seeds of ginkgo, *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae) in the treatment and profilaxis of ischemia

Resumo *Ginkgo biloba* L, uma espécie da família Ginkgoaceae, tem sua utilização para fins terapêuticos já sendo descrito desde 2800 a.C. e seu extrato EGb 761 tem sido comercializado a mais de duas décadas. Este trabalho tem como objetivo reunir evidências sobre os efeitos do extrato EGb 761 na profilaxia e no tratamento da isquemia, publicadas nos últimos cinco anos. Neste extrato, aos flavonóides são atribuídas ações antioxidantes e anti-radicaais livres evitando desta forma os danos oxidativos após a reperfusão que se segue a isquemia e ainda melhoram o metabolismo cerebral. Seus constituintes terpenoídicos possuem efeitos cardioprotetores, atuando juntamente com os flavonóides. Os bilobalídeos são responsáveis por um efeito protetor neuronal e pela prevenção contra lesões isquêmicas. Os ginkgolídeos podem ser utilizados no tratamento de inflamações, rejeição em transplantes, asma, devido a um mecanismo antioxidante, e lesões isquêmicas devido a sua ação antagonista sobre o Fator de Agregação Plaquetária - FAP.

Palavras-chave antioxidante, reperfusão, danos oxidativos, antitrombótico, substâncias vasoativas, EGB 761.

Abstract *Ginkgo biloba* L., a plant species from the family Ginkgoaceae, has been described concerning its therapeutical uses since 2800 bC, and its extract coded as EGb 761 has been traded for over two decades. This survey aimed to assemble evidences on the effects of EGb 761 extract on prophylaxis and therapeutics o ischemia, published along the last five years. In this extract, Flavonoids has been

associated with the antioxidant and the anti-free-radical actions, preventing oxidative damage by reperfusion after ischemia, besides improving brain metabolism. Terpenoid markers have been associated with heart protective, acting together with flavonoids. Bilobalides has been cited as responsible by neuronal protection, and by the prevention of ischemic damage. Ginkgolides may be indicated in the inflammation treatment, transplant rejection, asthma, by means of an antioxidant mechanism, and in ischemic damages as antagonist of the Platlet Aggregation Factor – PAF.

Keywords antioxidant, reperfusion, oxidative damages, antitrombotic, vasoactive substances, EGB 761.

Introdução

Ginkgo biloba L, uma espécie da família Ginkgoaceae, tem sua utilização para fins terapêuticos já sendo descrita desde 2800 a.C. e na medicina popular chinesa era voltada para doenças respiratórias (Shenkel *et al.*, 2003). As substâncias ativas são extraídas das folhas secas e trituradas (Schulz *et al.*, 2002). Pesquisas demonstram que seu extrato possui diversas ações farmacológicas, dentre elas várias influenciam o cérebro, como: ação circulatória, antioxidante, utilização da glicose e sistema neurotransmissor (Gold *et al.*, 2003).

O extrato de *G. biloba*, denominado EGb 761, tem sido comercializado por mais de duas décadas. Durante este tempo sua eficácia terapêutica e segurança foram provadas em numerosos testes clínicos assim como na fase pós-mercado (Koch 2005).

Ele contém glicosídeos, lactonas, terpenos e flavonóides, apresentando uma ampla gama de atividades farmacológicas, como por exemplo, nas isquemias cerebrais, retiniais, cardíacas e periféricas. Além destes, exerce efeito sobre necrose e apoptose de neurônios melhorando a plasticidade neural evidenciado na compensação vestibular, além de exercer um efeito estimulante sobre neurotransmissores (Clostre 1999; Yoshikawa *et al.*, 1999; DeFeudis & Drieu, 2000; Nathan *et al.*, 2004).

1 Escola Superior São Francisco de Assis - ESFA. Rua Bernardino Monteiro, 700, Bairro Dois Pinheiros, Santa Teresa, ES. CEP 20650-000.

2 cmagne_sch@yahoo.com.br

3 janapretti@yahoo.com.br

4 lucianyolmo@hotmail.com

5 arygomez@uol.com.br

6 Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da ESFA.

Uma das propriedades fisiológicas mais conhecidas do *G. biloba* é a sua capacidade para aumentar a irrigação dos tecidos melhorando a sua oxigenação. Por ser um poderoso antioxidante, protege as membranas celulares das agressões oxidativas. Inibe a agregação plaquetária e melhora a memória e a função cognitiva (Smith & Luo, 2004). O extrato de *G. biloba* também pode ser muito benéfico como agente antialérgico, no tratamento da asma, urticária e enxaquecas (Zhu et al., 2005).

Além de uma ação atenuadora direta sobre espécies reativas de oxigênio – EROs, o extrato de *G. biloba* exerce um efeito antiinflamatório pela restrição na produção de EROs nitrogenadas. Este extrato também tem sido capaz de inibir um aumento dos produtos da decomposição oxidativa das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), reduzir a morte celular em vários tipos de neuropatias e prevenir os danos oxidativos para as mitocôndrias, sugerindo que o extrato exiba efeitos benéficos em doenças neurodegenerativas (Yoshikawa et al., 1999).

Este trabalho tem como objetivo reunir evidências sobre os efeitos terapêuticos do extrato EGb 761 na isquemia, tais como sua atuação antioxidante, sua atuação sobre a agregação plaquetária bem como sua relação com a atividade e liberação de endotelinas e do óxido nítrico.

Marcadores fitoquímicos do Extrato EGb761

O extrato de EGb 761 possui aproximadamente 24% de flavonóides glicosilados, 4-6% de lactonas terpênicas, sendo 2,8-3,4% de lactonas diterpênicas, chamadas de ginkgolídeos A, B, C, J e M e 2,6-3,2% de lactonas sesquiterpênicas, chamadas de bilobalídeos, e tem crescido as citações das biflavonas: bilobetina e ginkgetina (Figura 1). Entre os outros componentes estão: ácidos orgânicos, glicose, ramanose, ácidos ginkgólicos, esteróis, cetonas alifáticas, açúcares, álcoois, diterpênicos, fenilpropanóides, lipídeos e carotenóides (WHO 1999; Huang, et al., 2003; Christen & Maixent 2002).

A atuação antioxidante evitando danos oxidativos após a reperfusão que se segue à isquemia

Os flavonóides fazem parte de um importante grupo de reconhecidos antioxidantes, havendo evidências epidemiológicas para sua capacidade protetora (DAJAS et al. 2003). Aos flavonóides do ginkgo são atribuídas ações antioxidantes e anti-radicais livres, dentre eles, o radical

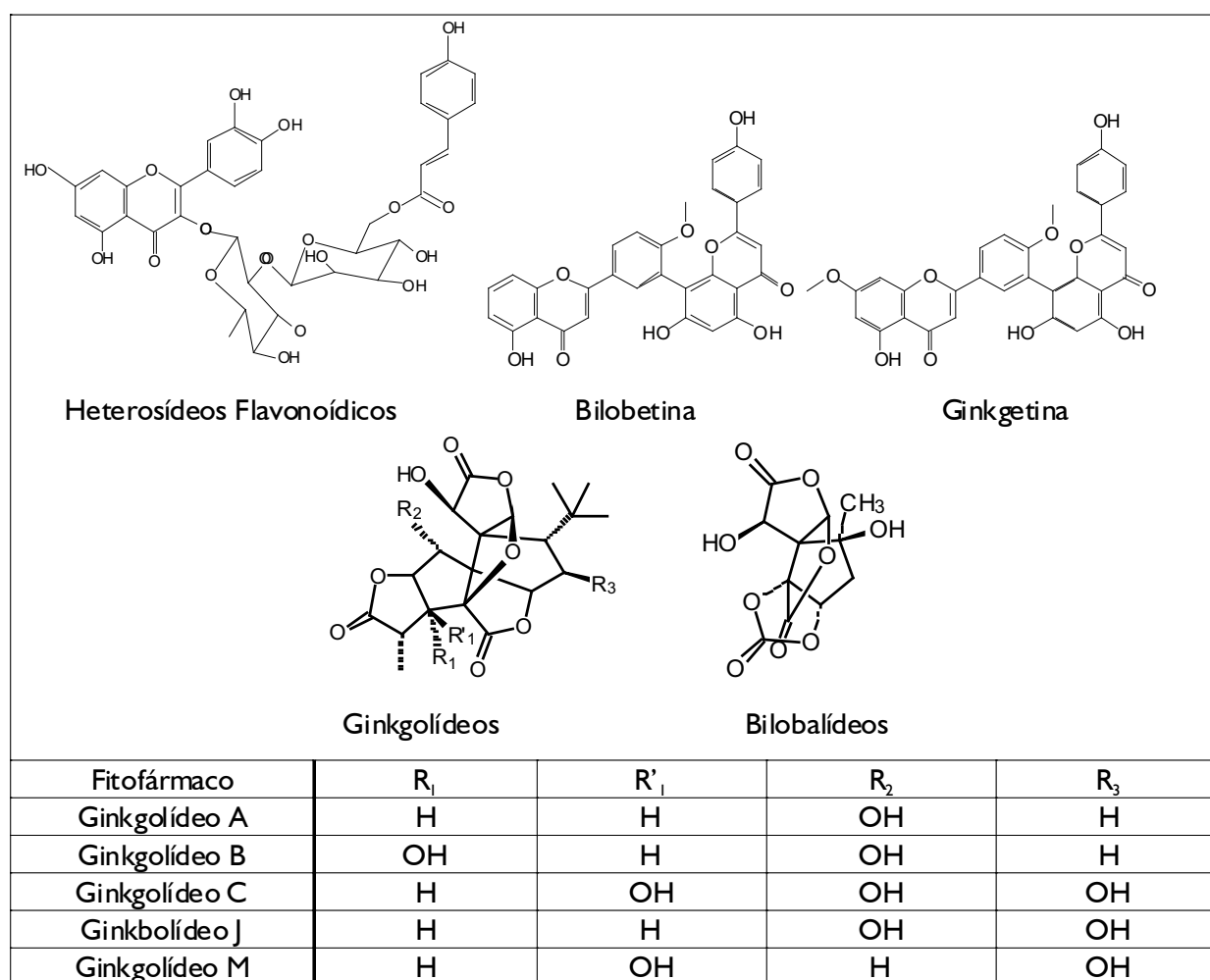


Figura 1 Estrutura geral dos heterosídeos flavonoídicos ginkgolídeos e dos bilobalídeos (WHO, 1999).

hidroxila (Ni et al., 1996; Chen et al., 1999; Wei et al., 2000) e o ânion superóxido (Massieu et al., 2004). Também ajudam o metabolismo cerebral devido a sua ação vascular, pois, além de agir no endotélio da parede de vasos, promovendo o seu relaxamento, diminuem a resistência periférica aumentando a perfusão arterial e, conseqüentemente, a função cognitiva em áreas específicas, como é o caso do córtex e do hipocampo (Santos et al., 2003; Smith & Luo, 2004).

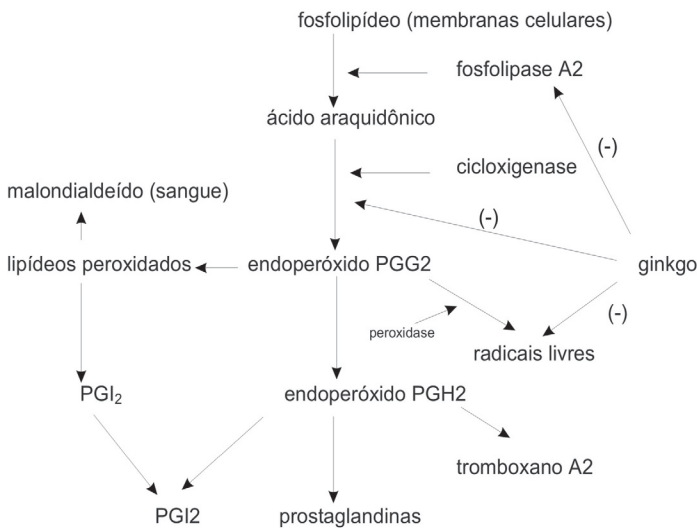


Figura 2 Esquema dos possíveis pontos de atuação dos fitofármacos de *Ginkgo biloba* durante o metabolismo oxidativo dos fosfolípidos das membranas celulares.

Uma primeira possibilidade de atuação antioxidante do ginkgo diz respeito à proteção de unidades de membranas (Figura 2). O extrato EGb 761 ou pode atenuar de maneira direta os radicais livres ou recuperar os radicais tocoferila a tocoferol – a vitamina E. A concentração de tocoferol nas membranas é importante, não só para a proteção dos fosfolípidos da bicamada lipídica das unidades de membrana contra o ataque das espécies reativas de oxigênio, como também por inibir a atividade da fosfolipase A2 (Figura 2), uma enzima que hidrolisa as ligações éster dos fosfolípidos, liberando substrato para a cicloxigenase que catalisa a formação de endoperóxidos (Kusmic et al., 2004).

Os bilobalídeos, lactonas sesquiterpênicas do extrato EGb 761, exercem um efeito protetor contra lesões isquêmicas e contra morte neuronal excitotóxica induzida por glutamato. Na lesão isquêmica provocada em cobaia, em 7 dias de reperfusão após 5 minutos de isquemia, houve um aumento significativo na morte neuronal e um significativo decréscimo nos níveis de cicloxigenase 3 – COX-3 – e de mRNA, nos neurônios CA1 do hipocampo. A administração oral do extrato EGb 761 em doses de 25, 50 e 100 mg/Kg/dia e bilobalídeos em doses de 3 e 6 mg/Kg/dia por 7 dias antes da isquemia produziram uma proteção dose-dependente contra a morte de neurônios CA1 e contra

a isquemia. Em culturas de neurônios de cerebelo de ratos, a adição de bilobalídeo ou EGb 761 também produziu uma proteção dose-dependente contra morte celular induzida por glutamato para uma dose efetiva – DE_{50} , de 5 $\mu\text{g/mL}$, correspondente a 12 μM para bilobalídeo, e de 1000 $\mu\text{g/mL}$ para o extrato EGb 761. Esses resultados sugerem que tanto o extrato EGb 761 e bilobalídeo, são protetores contra morte neuronal induzida por isquemia *in vivo* e morte neuronal induzida por glutamato *in vitro* por mecanismos sinérgicos envolvendo anti-excitotoxicidade, inibição da geração de radicais livres, atenuação de espécies reativas de oxigênio e regulação da expressão gênica mitocondrial (Chandrasekaran et al., 2003).

Parte do efeito cardioprotetor atribuído ao extrato EGb 761 contra os danos oxidativos gerados pela reperfusão após a isquemia é devido a uma ação específica de seus constituintes terpenoídicos e esses efeitos envolvem um mecanismo independente de sua capacidade de atenuar radicais livres (Figura 2). Assim, os constituintes terpenoídicos do EGb 761 e os metabólitos flavonóides que são formados após a administração *in vivo* do extrato, atuam de uma maneira complementar para proteger o miocárdio contra lesões por reperfusão isquêmica (Liebgott et al., 2000).

A alteração da mitocôndria é um dos eventos induzido por isquemias e sua prevenção melhora a sobrevivência do tecido. O extrato de *G. biloba* demonstra propriedades antiisquêmicas atribuídas à fração terpenoídica, principalmente devido a presença de bilobalídeos. As mitocôndrias isoladas de ratos tratados com 2 a 8 mg/kg de bilobalídeos demonstraram um aumento dose-dependente na relação do controle respiratório, devido a um consumo mais baixo do oxigênio. O bilobalídeo diminuiu o dano provocado pela redução da sensibilidade do consumo do oxigênio na inibição do complexo I por amital ou pela inibição do complexo III pela antimicina A ou mixotiazol. Aumentou também a atividade do complexo I, mas não a da translocase da adenina. Tais resultados podem estar correlacionados com o efeito protetor do bilobalídeo sobre a taxa de produção de ATP, observada sob circunstâncias isquêmicas (Janssens et al., 1999).

Os ginkgolídeos e sua atuação sobre a agregação plaquetária

Os ginkgolídeos possuem uma estruturação espacial em “jaula” formado por anéis ora de 5 ora de 6 átomos, o que torna muito difícil a sua síntese. Os ginkgolídeos, isolados das folhas de *G. biloba* são descritos como potentes antagonistas do fator de agregação plaquetária (FAP) podendo ser utilizados no tratamento de algumas doenças, tais como a inflamação aguda, a rejeição em transplantes, a asma e a lesão isquêmica (Zhu, 2005).

Recentemente muitos casos de hemorragia foram relatados ocorrendo coincidentemente com o uso de produtos de ginkgo. Embora uma causa clara entre a ingestão deste extrato e o sangramento ainda não esteja estabelecida, essas observações têm sido explicadas pela ação antagonista de ginkgolídeos sobre o fator de agregação plaquetária – FAP, originalmente demonstrado pela indução da agregação e secreção de serotonina e histamina em plaquetas de coelhos. Entretanto, a indução da agregação plaquetária em humanos requer uma concentração de FAP pelo menos 200 vezes maior quando comparado com células de coelho, sendo inibido pelos ginkgolídeos B, A, C e J em concentrações de 2.5, 15.8, 29.8 e 43.5 µg/mL, respectivamente. Essas concentrações são geralmente mais de 100 vezes maiores do que os valores no pico de concentração plasmática, medidos após a ingestão oral do extrato EGb 761 em doses recomendadas entre 120 e 240 mg. Como o FAP é um ativador plaquetário fraco, que não parece ser importante na hemostasia primária, estes resultados levantam sérias dúvidas de que o efeito antagonista ao FAP pelos ginkgolídeos possa ser responsável por hemorragias em pacientes tomando EGb 761 (Koch, 2005).

Os resultados anteriormente apresentados poderiam também lançar dúvidas sobre a eficácia terapêutica do extrato EGb 761. Contudo, a concentração de lactonas terpênicas, determinada por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas, no plasma de preás, após administração crônica de extrato de *G. biloba*, enriquecido em ginkgoterpenos na forma livre – extrato IDN 5380 – ou complexados com fosfolipídios de soja – IDN 5381 – reforça a atuação das lactonas como inibidores do FAP. O tratamento oral de animais, com terpenos do ginkgo resultou na inibição da broncoconstrição e no aumento concomitante dos níveis de tromboxano B2 na circulação causada por histamina e pelo (FAP) em preás normais ou pela ovalbumina, em preás ativamente sensibilizados. O extrato fitossomizado – IDN 5381 – reduziu de maneira significativa em 2-4 vezes se comparado a forma livre ($p < 0,001$), as modificações induzidas pela histamina, pelo FAP e pela ovalbumina, bem como a liberação de tromboxano 2. Também foi constatado que a ausência do ginkgolídeo C em amostras do plasma tanto de humanos como de animais foi devida a sua rápida metilação (Mauri et al., 2006).

O extrato EGb761 e sua relação com a atividade e liberação de endotelinas e do óxido nítrico

A fosfolipase A2 (FLA2) regula a produção de eicosanóides (Figura 2) e do fator de agregação plaquetária e também tem uma participação importante na regulação de mediadores críticos nas doenças inflamatórias em que a atividade da FLA2 é realçada significativamente durante a sepsis e falência múltipla dos órgãos. Conseqüentemente, inibidores da atividade da FLA2 oferecem-se como substâncias

alvo no desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios. No extrato de ginkgo foram identificados dois biflavonóides, a bilobetina e ginkgetina, que podem inibir a atividade da FLA2. Os biflavonóides inibiram consistentemente a produção do fator alfa de necrose tumoral α -FNT, de uma maneira dose-dependente. Além disso, tratamento de macrófagos com bilobetina e ginkgetina diminuiu a produção de nitrito, um dos produtos finais estáveis do óxido nítrico – NO. A diminuição nos produtos de NO foi acompanhada por um decréscimo no nível da enzima indutora de óxido-nítrico-sintetase – iONS. Ambos os biflavonóides também diminuíram a expressão da ciclooxigenase 2 – COX-2 – nas células estimuladas por lipopolissacarídeos bacterianos que coincidiram com a queda da atividade da iONS. Esses resultados sugerem que esses dois biflavonóides inibidores da FLA2 podem ser úteis para inibir a produção de citocinas e a produção de NO em distúrbios inflamatórios (Baek et al., 1999).

Os efeitos de um pré tratamento, através da administração oral de extrato EGb 761 pode ser evidenciado pelos níveis cerebrais de malondialdeído – MDA (Figura 2), edema, nitrito e nitrato, e por um retardo da morte neuronal seguida de uma isquemia cerebral transitória, provocada em animais experimentais. A sobrevivência não foi alterada, mas o pré-tratamento com o extrato EGb 761 reduziu significativamente, de uma maneira dose-dependente, os níveis de MDA e edema cerebral pós isquemia. O atraso na morte neuronal no CA1 do hipocampo foi atenuado pela maior dose do extrato. O aumento do nitrito e do nitrato foi observado após isquemia cerebral no hipocampo e este aumento foi menor em animais pré-tratados com o extrato EGb 761, sugerindo que o efeito neuroprotetor de *G. biloba* pode ser devido a uma ação inibitória na formação de óxido nítrico (Calapai et al., 2000).

A isquemia e sua relação com os danos oxidativos

O extrato da folha de *G. biloba* contém muitos glicosídeos flavonóides e terpenóides diferentes, apresentando uma ação antioxidante como seqüestrador de radicais livres, um efeito relaxante nas paredes vasculares, uma ação antagonista sobre o FAP, uma melhora no fluxo sanguíneo e na microcirculação. Pela prevenção de danos oxidativos crônicos, o extrato de *G. biloba* mostra uma ação muito forte como seqüestrante de radicais livres (Fig. 2), sendo considerado útil para o tratamento de distúrbios a elas relacionados, como doença isquêmica no coração, infarto cerebral, inflamação crônica e envelhecimento (Yoshikawa et al., 1999)

Distúrbios na atividade da Na-K-ATPase estão envolvidos na patologia da isquemia cerebral e, experimentalmente, tem sido demonstrado que o extrato EGb 761 é capaz de

preservar a atividade da Na-K-ATPase durante uma hora de isquemia cerebral induzida. Num estudo sobre a proteção fornecida para cada uma das três isoenzimas Na-K-ATPase cerebrais, contra danos provocados por uma isquemia de 6 horas, no controle realizado em ratos sem pré-tratamento, expostos a uma oclusão unilateral da artéria cerebral central, a atividade Na-K-ATPase foi diminuída em 60% e a peroxidação lipídica foi aumentada em 40% no córtex ipsilateral, que sofreu isquemia e houve danos à integridade da membrana celular (Pierr et al., 2002).

A alteração da atividade da Na-K-ATPase, como um todo, resultou de uma diminuição na atividade das três isoenzimas apesar de, no cérebro, as três isoenzimas da Na-K-ATPase poderem ser diferentemente afetadas por diferentes tempos de isquemia. Entretanto, outro tipo de dano às isoenzimas da Na-K-ATPase foi registrado, pois as duas isoenzimas com alta afinidade pela ouabaína tiveram suas afinidades diminuídas enquanto na isoenzima usualmente de menor afinidade pela ouabaína, esta afinidade foi aumentada. O pré-tratamento com EGb 761 preveniu os danos ocorridos no controle não tratado, com exceção do aumento na afinidade pela ouabaína da isoenzima que usualmente apresenta menor afinidade (Pierr et al. 2002).

Considerações finais

Com este trabalho podemos observar que o extrato de *G. biloba* EGb 761 apresenta vários efeitos benéficos. Aos flavonóides são atribuídas ações antioxidantes e anti-radicaís livres evitando desta forma os danos oxidativos após a reperfusão que se segue a isquemia e ainda melhoram o metabolismo cerebral.

Os bilobalídeos são responsáveis por um efeito protetor neuronal e contra lesões isquêmicas. Seus constituintes terpenóídicos possuem efeitos cardioprotetores atuando juntamente com os metabólitos flavonóides. Os ginkgolídeos podem ser utilizados no tratamento de inflamações, rejeição em transplantes, asma e lesões isquêmicas devido a sua ação antagonista sobre o FAP.

Dessa forma o extrato EGb 761 com seus diversos componentes atuam no tratamento e na prevenção de danos decorrentes da isquemia.

Referências

Baek SH, Yun SS, Kwon TK, Kim JR, Chang HW, Kwak JY, Kim JH & Kwun KB (1999) The effects of two new antagonists of secretory PLA2 on TNF, iNOS, and COX-2 expression in activated macrophages. **Shock** 12: 473-478.

Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, Marciano MC, Squadrito F, Inferrera G, Parisi A, Rizzo A, Crisafulli C, Fiore A & Caputi AP (2000) Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract in brain ischemia are mediated by inhibition of nitric oxide synthesis. **Life Sciences** 67: 2673-2683.

Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyn B, Chinopoulos C, Drieu K & Fiskum G (2003) Neuroprotective effects of bilobalide, a component of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in global brain ischemia and in excitotoxicity-induced neuronal death. **Pharmacopsychiatry** 36: S89-94.

Chen C, Wei T, Gao Z, Zhao B, Hou J, Xu H, Xin W & Packer L (1999) Different effects of the constituents of EGb 761 on apoptosis in rat cerebellar granule cells induced by hydroxyl radicals. **Biochemistry and Molecular Biology** 47: 397-405.

Christen Y & Maixent Jm (2002) What is *Ginkgo biloba* extract EGb 761? An overview - from molecular biology to clinical medicine. **Cellular and Molecular Biology** 48: 601-611.

Clostre F (1999) Extrait du *Ginkgo biloba* (EGb761). Etat des connaissances à l'aube de l'an 2000. **Annales Pharmaceutiques** 57: 1S8-1S88.

Dajas F, Rivera F, Blasina F, Arredondo F, Echeverry C, Lafon L, Morquio A & Heizen H (2003) Cell culture protection and *in vivo* neuroprotective capacity of flavonoids. **Neurotoxicity Research** 5: 425-432.

DeFeudis FV & Drieu K (2000) *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. **Current Drug Targets** 1: 25-58.

Gold PE, Cahill L & Wenk GI (2003) As controvérsias do *Ginkgo biloba*. **Scientific American Brasil** 2: 84-89.

Huang SH, Duke RK, Chebib M, Sasaki K, Wada K & Johnston GA (2003) Bilobalide, a sesquiterpene trilactone from *Ginkgo biloba*, is an antagonist at recombinant alpha 1, beta2, gamma2L GABA(A) receptors. **European Journal of Pharmacology** 464: 1-8.

Janssens D, Remacle J, Drieu K & Michiels C (1999) Protection of mitochondrial respiration activity by bilobalide. **Biochemical Pharmacology** 58: 109-119.

Koch E (2005) Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of *Ginkgo biloba* extracts. **Phytomedicine** 12: 10-16.

Kusmic C, Basta G, Lazzerini G, Vesentini N & Barsacchi R (2004) The effect of Ginkgo biloba in isolated ischemic/reperfused rat heart: a link between vitamin E preservation and prostaglandin biosynthesis. **Journal of Cardiovascular Pharmacology** 44: 356-62.

Liebgott T, Miollan M, Berchadsky Y, Drieu K, Culcasi M & Pietri S (2000) Complementary cardioprotective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761) during ischemia and reperfusion. **Basic Research in Cardiology** 95: 368-377.

Mauri P, de Palma A, Pozzi F, Basilico F, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E & Rossoni G (2006) LC-MS characterization of terpene lactones in plasma of experimental animals treated with Ginkgo biloba extracts Correlation with pharmacological activity **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 40: 763-768.

Massieu L, Morán J & Christen Y (2004) Effect of *Ginkgo biloba* (EGb 761) on staurosporin-induced neuronal death and caspase activity in cortical cultured neurons. **Brain Research** 1002: 76-85.

- Nathan PJ, Tanner S, Lloyd J, Harrison B, Curren L, Oliver C & Stough C (2004) Effects of a combined extract of *Ginkgo biloba* and *Bacopa monniera* on cognitive function in healthy humans. **Human Psychopharmacology – Clinical and Experimental** 19: 91-96.
- Ni Y, Chen C, Zhao B, Hou J & Xin W (1996) Preventive effect of *Ginkgo biloba* extract on apoptosis in rat cerebellar neuronal cells induced by hydroxyl radicals. **Neuroscience Letters** 214: 115-118.
- Pierr S, Jamme I, Robert K, Gerbi A, Duran Mj, Sennoune S, Droy-Lefaix MT, Nouvelot A & Maixent JM (2002) *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects Na-K-ATPase isoenzymes during cerebral ischemia. **Cellular and Molecular Biology** 48: 671-679.
- Santos RF, Galduró ZJC, Barbieri A, Castiglioni ML & Ytaya-Bueno OF (2003) Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using *Ginkgo biloba*. **Pharmacopsychiatry** 36: 127-133.
- Schenkel EP, Gosmann G & Petrovick PR (2003) Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA & Petrovick PR org. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5 ed. Florianópolis: Porto Alegre, Editora da UFSC: Editora da UFRGS, p.371-400.
- Smith JV & Luo Y (2004) Studies on molecular mechanisms of *Ginkgo biloba* extract. **Applied Microbiological Biotechnology** 64: 465-472.
- Schulz V, Hänsel R & Tyler VE (2002). *Ginkgo* no tratamento de deficiência cognitiva. In: **Fitoterapia racional**. 4 ed. Barueri: Manole, p 42-56.
- Wei T, Ni Y, Hou J, Chen C, Zaho B & Xin W (2000) Hydrogen peroxide-induced oxidative damage and apoptosis in cerebellar granule cells: protection by *Ginkgo biloba* extract. **Pharmacology Research** 41: 427-433.
- WHO (1999). *Folium Ginkgo*. In: **WHO monographs on selected medicinal plants**. Geneve: World Health Organization. 1: 154-163.
- Yoshikawa T, Naito Y & Kondo M (1999) *Ginkgo biloba* leaf extract: review of biological actions and clinical applications. **Antioxidants & Redox Signalling** 1: 469-480.
- Zhu W, Chen G, Hu L, Luo X, Gui C, Luo C, Puah CM, Chen K & Jiang H (2005) QSAR analyses on ginkgolides and their analogues using CoMFA, CoMSIA, and HQSAR. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** 13: 313-322.