DOENÇA DE ALZHEIMER E GINKGO BILOBA

Alzheimer's Disease and Ginkgo Biloba

Lívia Cláudia Ferraro Lopes[1], Mônica Luís dos Santos Penha[2], Nathalia Picelli[3], Priscila Aline Vieira Gomes[4], Regiane Mathias[5]

[1,2,3,4] Bacharel em Nutrição. Universidade Nove de Julho.livia.ferraro@outlook.com

[5]Professora Doutora. Universidade Nove de Julho. Autor de correspondência: e-mail: regianemathias@gmail.com

RESUMO

O aumento da expectativa de vida traz consigo um aumento na prevalência de doenças crônicas, tais como a demência. Dentre os tipos de demências, a mais comum, responsável por mais óbitos em países desenvolvidos e a mais prevalente no Brasil é a doença de Alzheimer (DA). A DA é uma doença crônica e neurodegenerativa progressiva, onde há atrofia cerebral, depósitos de placas senis e perda neural que compromete as áreas da cognição, função e comportamento. Com o passar do tempo os sintomas tornam-se mais intensos inviabilizando as atividades da vida cotidiana. O curso da doença, do início dos sinais até a morte é de até 10 anos. Sua causa ainda não é totalmente compreendida, mas sabe-se que múltiplos fatores predispõem seu aparecimento, como idade, gênero e fator genético. Apesar de não ter cura para DA, vários produtos naturais têm sido estudados a fim de prevenir os aparecimentos ou retardar a progressão de quadros demenciais, essa revisão tem por objetivo analisar utilidade do uso do extrato de *Ginkgo biloba* nesses casos. A *Ginkgo biloba* (Gb) é um fitoterápico indicado para distúrbios cognitivos e DA, por possuir propriedades antioxidantes, anti-apoptóticas e efeitos inibidores da ativação da caspase-3 e agregação de beta-amilóide.

Palavras-chave: Alzheimer, *Ginkgo biloba*, fitoterápicos.

ABSTRACT

The increase in life expectancy brings an increase in the prevalence of chronic diseases, such as dementia. Among the types of dementia, the most common, responsible for more deaths in developed countries and Brazil's most prevalent disease is Alzheimer's disease (AD). AD is a chronic and progressive neurodegenerative disease, where there is cerebral atrophy, deposits of senile plaques, and neural loss that compromises the areas of cognition, function, and behavior. Over time the symptoms become more intense, making the activities of daily life unfeasible. The course of the disease, from the onset of signs to death, is up to 10 years. Its cause is not yet fully understood, but it is known that multiple factors predispose its appearance, such as age, gender, and genetic factor. Although there is no cure for AD, several natural products have been studied to prevent the onset or delay the progression of dementia. This review aims to analyze the utility of using Ginkgo biloba extract in these cases. Ginkgo biloba (Gb) is a phytotherapy indicated for cognitive disorders and AD, due to its antioxidant, anti-apoptotic properties and inhibitory effects of caspase-3 activation and beta-amyloid aggregation.

Keyswords: Alzheimer’s, Ginkgo biloba, Herbal Medicines

INTRODUÇÃO

Mundialmente, a população vem apresentando significativo aumento na expectativa de vida (GONÇALVES; CARMO, 2012). Uma decorrência natural desse processo é o aumento na prevalência de doenças associadas ao envelhecimento, como a demência (ALMEIDA, 1997).

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e é a quarta causa mais frequente de morte em países desenvolvidos (ALMEIDA, 1997). As síndromes depressivas e demenciais são, no Brasil, os problemas mentais mais prevalentes na população com 65 anos ou mais e a demência do tipo Alzheimer, é a que apresenta maior incidência na população idosa brasileira (GONÇALVES; CARMO, 2012). Em consonância com as estimativas de prevalência, a incidência de DA para indivíduos com 65 anos ou mais foi de 7,7 a cada 1000 pessoas ao ano (GONÇALVES; CARMO, 2012). Estima-se que, em 2050, mais de 25% da população mundial será idosa, aumentando, assim, a prevalência da doença (SERENIKI; VITAL, 2008).

As características básicas da DA foram descritas por Alois Alzheimer, que relatou o caso de uma senhora de 51 anos de idade que foi trazida à atenção médica devido a um quadro de delírio de ciúmes em relação a seu marido. Nos meses seguintes sua memória deteriorou rapidamente e ela passou a apresentar parafasias, apraxia e desorientação espacial. A paciente faleceu quatro anos e meio após o início dos sintomas. O exame anatomopatológico revelou um cérebro claramente atrofiado e, microscopicamente, a presença de fusos neurofibrilares, placas senis e perda neuronal (ALMEIDA, 1997).

A DA é um tipo de síndrome demencial caracterizada por um declínio crônico-degenerativo progressivo nas áreas da cognição, função e comportamento, com comprometimento das atividades de vida diária (GONÇALVES; CARMO, 2012). Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até determinado estágio da doença (SERENIKI; VITAL, 2008). Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram a medida que a doença evolui, entre elas a capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuoespaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas (SERENIKI; VITAL, 2008). Esses sintomas são frequentemente acompanhados por distúrbios comportamentais, como agressividade,

alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão (SERENIKI; VITAL, 2008). A duração média da doença, desde a fase inicial dos sintomas até a morte do paciente é entre 7 a 10 anos (GONÇALVES; CARMO, 2012).

A DA é um transtorno mental caracterizado por uma atrofia cerebral, que apresenta configuração cerebral com sulcos corticais mais largos e ventrículos cerebrais maiores do que o esperado pelo processo normal de envelhecimento, demonstrado a partir de Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) (GONÇALVES; CARMO, 2012), caracteriza-se, histopatologicamente, pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas (SERENIKI; VITAL, 2008), com relativa preservação das áreas corticais primárias (motora, somatosensitiva e visual) (GONÇALVES; CARMO, 2012). O exame microscópico aponta para a presença de lesões principais como placas senis e emaranhados neurofibrilares, degeneração granulovascular, glicose astrocítica e angiopatia amilóide. A presença de corpúsculos de Lewy nos neurônios corticais ocorre ocasionalmente na doença (GONÇALVES; CARMO, 2012).

Não se tem ainda dados conclusivos a respeito das causas da DA, parece não existir uma causa única e específica, mas um efeito aditivo de múltiplos fatores, e por isso denomina-se como sendo uma patologia multifatorial (GONÇALVES; CARMO, 2012).

Sabe-se que a prevalência da doença aumenta diante de algumas circunstâncias como a idade, o gênero, a genética através do padrão familiar, a presença de outros transtornos mentais associados, como a Síndrome de Down, entre outros (GONÇALVES; CARMO, 2012). Existem quatro importantes fatores de risco bem definidos, a saber: idade; histórico familiar (fator genético); a Síndrome de Down; e a Apolipoproteína E-4 (APOE-4) (GONÇALVES; CARMO, 2012).

Os vários fatores de risco genéticos como APP (proteína precursora do amilóide), PS1 (presenilina 1) e PS2 (presenilina 2) estejam associados à DA, cujo efeito comum é aumentar a concentração do peptídeo beta-amilóide de 42 aminoácidos que contribui para a síntese de placas neuríticas (GONÇALVES; CARMO, 2012), (SERENIKI; VITAL, 2008). A presença do alelo do gene apolipoproteína E do tipo 4 (apoE4) demonstra uma maior associação ao

número de placas senis e placas vasculares, além de uma redução da função colinérgica em cérebros de pacientes portadores dessa patologia (SERENIKI; VITAL, 2008). Estudos epidemiológicos demonstraram que em indivíduos com DA, a frequência do alelo e4 é desproporcionalmente elevada. Assim, indivíduos portadores de alelos e4 no cromossomo 19 têm um maior risco de desenvolverem DA de início mais tardio (1 ou 2 alelos e4 aumentam o risco para DA em 2,7 e 9,3 vezes, respectivamente) embora, este gene em si não possa ser visto como a causa da doença (GONÇALVES; CARMO, 2012), (ALMEIDA, 1997).

Recentemente, Schachter et al.(1994) demonstraram que pessoas que possuem o alelo e2 têm maior probabilidade de se tornarem centenárias que aquela com o alelo e3, que parecem ter maior sobrevida que pessoas com o alelo e449. Existem evidências de que populações diferentes apresentem frequências diferentes desse alelo, o que sugeriria que a prevalência e incidência de DA pode variar sensivelmente entre etnias (UTERMANN, 1994).

Os indivíduos com Síndrome de Down (Trissomia do cromossomo 21) acabam por desenvolver os sintomas, e, portanto, as alterações neuropatológicas típicas da DA, por volta dos 40 anos de idade, uma explicação possível para esse fenômeno seria que na síndrome de Down existe uma expressão de 150% do gene da APP (GONÇALVES; CARMO, 2012).

A DA compreende comprometimento cognitivo, declínio funcional, sintomas tanto comportamentais quanto psicológicos (SCPD) e manifestações neurológicas, as estratégias terapêuticas farmacológicas, intervenções psicossociais e o efeito das drogas utilizadas atualmente limitam-se ao retardo da evolução da doença, melhorando temporariamente o estado funcional do paciente (FORLENZA, 2005).

O tratamento para os sintomas comportamentais é realizado com drogas que podem corrigir o desequilíbrio químico no cérebro, como no caso da depressão que, apesar do efeito limitado, pode proporcionar melhora de sintomas depressivos e sintomas cognitivos induzidos pela depressão. A depressão em idosos com ou sem demência tem como primeira escolha inibidores da recaptação de serotonina e pode melhorar os escores de depressão, labilidade emocional, agitação, ansiedade e interação social, porém podem causar efeitos colaterais gastrintestinais, insônia, inquietação e até hiponatremia (raramente) (SERENIKI; VITAL, 2008). Os IChEs (inibidores da colinesterase) devem ser considerados como tratamento de

pacientes com DA leve a moderada junto com outros agentes com benefício para cognição e neuroproteção como o extrato de *Ginkgo biloba* (EGb 761), as anormalidades motoras podem ser trabalhadas com fisioterapia (FORLENZA, 2005).

Nos diversos estudos realizados com os IChEs de segunda geração (donepezil, rivastigmina, galantamina), observou-se melhora ou estabilização do desempenho por um determinado período de forma significativa quando comparada ao placebo. O perfil de efeitos colaterais é em grande parte semelhante e bem tolerado (FORLENZA, 2005), enquanto que o EGb 761 é um fitoterápico que devido a ação combinada dos seus diferentes princípios ativos pode promover melhora do aporte sanguíneo, redução de sua viscosidade e reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos (CARMO; FAKOURY; FERRY, 2010).

Os efeitos do EGb sobre a cognição normal foram avaliados em adultos jovens e idosos, com melhora objetiva na velocidade de processamento cognitivo, além de uma impressão subjetiva de melhora das habilidades gerais de memória. Contudo, os estudos clínicos em paciente com DA mostraram achados inconstantes (FORLENZA, 2005).

Um estudo multicêntrico sugeriu que o tratamento com EGb761 por 52 semanas na dose de 120 mg ao dia, proporcionou benefícios modestos, porém objetivamente detectáveis. Em um estudo de metanálise mostrou, quanto à eficácia pela impressão clínica global, que existem benefícios em parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor, com superioridade em relação ao placebo. Outros estudos apresentaram resultados inconsistentes, questionando a indicação da EGb no tratamento dos transtornos cognitivos (FORLENZA, 2005).

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é verificar a importância e eficácia do uso do *Ginkgo biloba* no tratamento de pacientes com Alzheimer.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo se caracteriza como uma pesquisa de revisão bibliográfica, que procura explicar o uso do *Ginkgo Biloba* como tratamento fitoterápico na doença de Alzheimer, e analisar sua eficácia a partir de referências teóricas e estudos de campo publicados em documentos científicos. O levantamento bibliográfico foi realizado no período de fevereiro a outubro de 2016, nas bases de dados Publisher Medline (PUBMED), biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico. Serão considerados os artigos publicados com datas inferiores há dez anos retroativos. Nas buscas sobre o assunto foram utilizadas as seguintes palavras chaves: Alzheimer, Ginkgo biloba, fitoterápicos, pacientes e familiares.

DESENVOLVIMENTO

O Mal de Alzheimer é um tipo específico de demência, seu processo degenerativo afeta a atividade dos neurônios e reduz os níveis de neurotransmissores.

Podem ser observadas perda de memória, lembrar nomes e eventos recente, apatia, depressão, mudanças de humor e personalidade, desafios no planejamento ou resolução de problemas, dificuldade em realizar tarefas, julgamento prejudicado, desorientação, confusão com tempo ou local, alteração de comportamento, isolamento do trabalho e de atividades sociais, dificuldade para engolir, falar e caminhar. Com a evolução da doença tornam-se mais dependentes de terceiros, com grande perda de memória, dificuldade para realizar atividades cotidianas, e além do já citado, diferentes desordens, como reações a medicamentos, infecções bacterianas, terminando por também não reconhecer familiares e ficarem na cama dependendo de cuidados 24 horas por dia (THIES; BLEILER,2013). Por representar 60% das doenças demenciais senis no Brasil, sãoimportantes o diagnósticoe o tratamento precoce para retardar do avanço da doença promovendo assim melhor qualidade de vida tanto para o paciente quanto para seus familiares e cuidadores (GONÇALVES; CARMO, 2012).

Na fisiopatologia da DA ocorre a deposição no tecido nervoso central de material amilóide, obeta-amilóide é parte integrante das placas senis, que são depósitos extracelulares com um núcleo central e uma coroa de células neuronais distróficas associadas à micróglia e astrócitos

(HARDY; ALLSOP, 1991). O beta-amilóide é derivado de uma proteína transmembranal muito maior conhecida como proteína precursora de amiloide (APP) (HARDY; ALLSOP, 1991).

O extrato de GB, denominado EGb761, contém porcentagens específicas de glicosídeos de ginkgoflavonas (24%) e terpenoídes (6%), entre estes últimos os bilobalídeos e os ginkgolídeos A, B, C, M e J.[6] EGb 761 ® é uma marca registrada do Dr. Willmar SchwabeGmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemanha (GAUTHIER; SCHLAEFKE, 2014).

O uso do GB pode ser biologicamente plausível, por diversas razões, como efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios presentes nos seus flavonóides e terpenóides, comoredução de peroxidação lipídica em membranas e cerebral, protegendo o cérebro contra estresse oxidativo ocasionada também pela idade podendo influenciar na doença e processos inflamatórios em que GB atua como antagonista da PAF (Fator ativador de Plaquetas) (OKEN; STORZBACH; KAYNE, 1998). Em função disso dessas possibilidades vem sendo estudado o uso do extrato de *Ginkgon biloba*no tratamento de pacientes com DA.

Três efeitos biológicos queforam consistentemente demostrados in vitro, sustentam os possíveis benefícios da EGb na fisiopatologia da doença de Alzheimer e outras demências, como a prevenção da neurotoxicidade pelo beta-amilóide, a inibição de vias apoptóticas, a proteção de contra danos oxidativos e efeitos inibidores da ativação da caspase-3 e agregação de beta-amilóide. O EGb761 mostrou-se capaz de inibir a formação e a agregação de B-amilóide em células de neuroblastoma geneticamente modificadas, expressando duplamente as mutações APP695 e PS110. (CANEVELLIA et.al 2014)(Carmo; Fakoury; Ferry, 2010) (FORLENZA, 2003).

Os resultados de alguns estudos já realizados com pacientes de idade avançada que possuem distúrbios cognitivos e/ou demência, demonstram que os mesmos não mostraram efeito benéfico irrefutável do EGbquando comparado ao placebo (FORLENZA, 2003). Estudos que utilizaram pacientes com idade avançada, porém sem distúrbios cognitivos e/ou demência, demonstraram que não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos que utilizaram o EGb e o placebo, nem ao início e nem ao final do período de estudo e de acompanhamento, e em nenhum dos testes psicométricos utilizados (FORLENZA, 2005).

Já nos estudos de Le Bars et al.(1997) que avaliaram 137 pacientes (78 no grupo com EGb e 59 no grupo placebo), onde ao final de 52 semanas de acompanhamento observou-se diferença estatisticamente significativa em favor do grupo que utilizou EGb nos escores ADAS-Cog e IAGA. Nos estudos de Hartley et al.(2003), foram avaliados 31 pacientes (16 no grupo placebo e 15 no EGb), por um período de sete dias, onde observaram diferença estatisticamente significativa em favor do grupo que usou EGb em testes e no PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test). E por fim, no trabalho de Mazza et al. (2006) 76 pacientes foram avaliados e divididos em três grupos: 25 no EGb, 25 no donepezil, e 26 no placebo, onde no final de seis meses de acompanhamento, os pacientes que usaram donepezil e EGb obtiveram melhor escore no ICG (Impressão Clínica Global) que o grupo placebo, o MEEM (Mini Exame do Estado Mental) e o TSK (Teste Syndrom-Kurz) tiveram escores semelhantes em todos os grupos.

Já os estudos feitos com indivíduos jovens e saudáveis, onde o objetivo era comprovar o uso do EGb na prevenção de distúrbios de memória, novamente demonstrou que não houve evidências da eficácia do medicamento na melhora do desempenho em testes neuropsicológicos (ELSABAGH, 2005).

Mazza et al. (2006) mostrou diferença significativa a favor do EGb. No entanto, essa diferença só foi observada no escore de ICG (Impressão Clínica Global), enquanto que em testes psicométricos objetivos (MEEM – mini exame de teste mental e TSK - Teste de Performance Cognitiva) não houve qualquer diferença entre placebo, donepezil e EGb.

Já os estudos feitos com indivíduos jovens e saudáveis com oobjetivo de comprovar o uso do EGb na prevenção de distúrbios de memória, Elsabagh et al.(2005), avaliou em estudo duplo cego por placebo a resposta aguda de ao uso de dose única Egb em estudantes universitários e resposta com um tratamento de 6 semanas, sendo a dose administrada de 120mg. Os alunos passaram por testes de atenção sustentada, memória de trabalho, memória episódica, flexibilidade mental, planejamento e escalas de humor. Houve melhora significativa aos alunos de dose única nas avaliações de atenção e memória de reconhecimento de padrões, enquanto que o grupo crônico não apresentou melhora, Moulton et al. (2001) também avaliou indivíduos jovens, mas só do sexo masculino através de estudo duplo cego controlado por

placebo, que receberam 120mg de EGb por dia durante 5 dias, a maioria (86,7% não relatou nenhum efeito colateral, e dos que relataram foram dores de cabeça, azia e indigestão; quanto aos benefícios, não foram estatisticamente significantes, o quem mostra que nos 2 estudos pacientes jovens e saudáveis não tem uma resposta que justifique o uso de Egb.

No estudo de Solomon et al.(2002) avaliaram 230 pacientes, onde o grupo que usou placebo foi composto inicialmente por 115 pacientes e teve 16 abandonos ao longo do estudo, e o grupo EGb contou com 115 pacientes no início do acompanhamento e teve 11 abandonos (99 no placebo e 104 no EGb) sem diferença significativa entre os grupos tanto no começo quanto ao final das seis semanas de acompanhamento, em nenhum dos testes psicométricos utilizados. No estudo de Carlson et al.(2007)avaliou78 pacientes, sendo 36 no grupo placebo e 42 no EGb, onde o grupo que fez uso de placebo obteve escores mais altos no AL (Teste de aprendizado de lista) que o grupo EGb, mas não houve diferença significativa entre os grupos nos outros testes em nenhum momento dos 4 meses de estudo, apesar de ter se demonstrado seguro, não tem indicação para adultos saudáveis com intuito de melhorar resposta cognitiva e qualidade de vida.

Uma revisão sistemática avaliou eficácia no tratamento com EGb 761 utilizando de 120mg e 240mg por dia ou placebo. A eficácia se baseou em testes validados, escalas para classificar o domínio cognitivo, funcional e avaliação global e a tolerância foi baseado em efeitos adversos e descontinuação do tratamento. Verificou-se que o tratamento com EGb 761 foi estatisticamente superior em relação ao placebo, portanto eficaz, enquanto que a tolerância não teve resposta diferenciada entre o uso do extrato e o placebo (GAUTHIER; SCHLAEFKE, 2014).

Maurer et al.(1997) estudaram pacientes de 50 a 80 anos de idade, com demência leve a moderada por doença de Alzheimer divididos em um grupo placebo e outro EGb, onde foram acompanhados no período de 3 meses com os seguintes testes psicométricos: TSK (Teste de Performance Cognitiva), ADAS (Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer) e ICG (Impressão global clínica)e observaram diferença significativa em favor do grupo que usou EGb no ICG, não observando diferença nos demais testes neuropsicológicos avaliados.

Le Bars et al.1997 sugeriu que o tratamento com EGb761 (120mg/dia) por 52 semanas proporcionou benefícios modestos, porém objetivamente detectáveis pelo ADAS-Cog, em pacientes com demência de Alzheimer e vascular em graus variáveis de severidade clínica, mais tarde os mesmos autores propuseram que as mudanças mais significativas ocorrem nos pacientes com deficiências cógnitas muito leves ou leves (LE BARS, et. al. 2002).

A inconstância dos achados dos estudos clínicos que avaliaram a eficácia da EGb em transtornos demenciantes tem sido interpretada com base em limitações metodológicas e também na gravidade da demência das amostras selecionadas. Logo, os resultados variam de acordo com o tipo de grupo avaliado, quantidade avaliada, tempo de acompanhamento e avaliação, e a eficácia ou não do EGb de acordo com os testes psicométricos e de cognição comparados. Na maioria dos estudos de forma geral o uso do EGb se mostrou de pouca ou nenhuma significância, porém é importante levar em conta as limitações mencionadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer progride nas áreas de cognição, afeta a atividade dos neurônios e reduz os níveis de neurotransmissores. Não há dados conclusivos sobre a causa de DA e não existe uma causa específica, sendo definida como multifatorial.

Ainda é possível aliviar os sintomas e diminuir a velocidade de progressão. No tratamento é utilizado drogas que podem promover melhora dos sintomas, com mais efeito na fase inicial, porém é temporário.

O uso do extrato de *Ginkgo biloba* vem sendo estudado durante o tratamento de pacientes com DA, e na procura de indícios que mostrem melhora na memória e cognição. Nos estudos analisados há autores que não comprovam a eficácia do GB no tratamento e há outros que defendem os efeitos como benéficos para diminuir os sintomas da doença e sendo de pouca utilidade em indivíduos jovens.

Os dados são inconstantes, pois há uma limitação metodológica, os resultados variam muito dependendo da presença ou não da demência e da gravidade nos estudos selecionadas, quantidade de pessoas, e tempo de acompanhamento, tipos de testes, necessitando de mais estudos para uma fidedigna conclusão no uso de EGb no tratamento de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, O.P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 43, n. 1, p. 77-81, Mar. 1997. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000100017&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 07 Jul. 2016. http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301997000100017

CANEVELLI, Marco; ADALI, Nawal; KELAIDITI, Eirini; CANTET, Christelle; OUSSET, Pierre-Jean; CESARI, Matteo; ICTTUS/DSA Group. Effects of Ginkgo Biloba Supplementation in Alzheimer's Disease Patients Receiving Cholinesterase Inhibitors: Data From the ICTUS Study. Phytomedicine, France, v. 21, n. 6, p. 888-892, 2014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711314000257?via%3Dihub Acesso em: 10 Jul. 2016. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.01.003

CARLSON, Joseph J.;FARQUHAR, John W.; DINUCCI, Ellen; AUSSERER, Laurie; ZEHNDER, James; MILLER, Donald; BERRA Kathy; HAGERTY, Lisa; HASKELL, Willem L.Safety and Efficacy of a Ginkgo Biloba–Containing Dietary Supplement on Cognitive Function, Quality of Life, and Platelet Function in Healthy, Cognitively Intact Older Adults. J Am Diet Assoc., v. 107, n. 3, p. 422-432, mar. 2007. Disponível em:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17324660/ Acesso em 15 Set. 2016. https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.12.011

CARMO FILHO, Aureo do; FAKOURY, Max Kopti; FERRY, ALMEIDA, Fernando Raphael de. Ginkgo biloba e memória - revisão sistemática. Rev. bras. geriatr. gerontol. Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 145-152, Abr. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232010000100015&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 Jul. 2016. https://doi.org/10.1590/S1809-98232010000100015

ELSABAGH, Sarah; HARTLEY, David E.; ALI, Osama; WILLIAMSON, Elizabeth M.; FILE, Sandra E. Differential cognitive effects of Ginkgo biloba after acute and chronic treatment in healthy young volunteers. Psychopharmacology, v. 179, n. 2, p. 437–446, 2005.

Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-005-2206-6#citeas Acesso em: 15 Set. 2016. https://doi.org/10.1007/s00213-005-2206-6

FORLENZA, Orestes V. Ginkgo biloba e memória: mito ou realidade? Rev. psiquiatr. clín., São Paulo, v. 30, n. 6, p. 218-220, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832003000600004&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 Ago. 2016 https://doi.org/10.1590/S0101-60832003000600004.

FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Rev. psiquiatr. clín., São Paulo, v. 32, n. 3, p. 137-148, Jun. 2005 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000300006&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 08 Set. 2016. https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300006

GAUTHIER, Serge; SCHLAEFKE, Sandra. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematicreview and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clinical Interventions in Aging, v. 28, n. 9, p. 2065-2077, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25506211/ Acesso em: 01 Out. 2016. http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S72728

GONCALVES, Endy-Ara Gouvea; CARMO, João dos Santos. Diagnóstico da doença de Alzheimer na população brasileira: um levantamento bibliográfico. Rev. Psicol. Saúde, Campo Grande, v. 4, n. 2, p. 170-176, dez. 2012 . Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2177-093X2012000200010&lng=pt&nrm=iso Acesso em 29 Jul. 2016.

HARDT, John; ALLSOP, David. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease.Trends in Pharmacological Sciences, v. 12, p. 383-388, 1991. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016561479190609V?via%3Dihub Acesso em: 02 Set. 2016. https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-V

HARTLEY, David E; HEINZE, Liane; ELSABAGH, Sarah; FILE, Sandra E. Effects on Cognition and Mood in Postmenopausal Women of 1-week Treatment With Ginkgo Biloba.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, v. 75, n.3, p.711-20, Jun. 2003. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305703001230?via%3Dihub Acesso em: 02 Set. 2016. https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00123-0

LE BARS, P.L.; KATZ, M.M.; BERMAN, N.; ITIL, T.M.; FREEDMAN, A.M.; SCHATZBERG, A.F. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. JAMA, v. 278, n. 16, p. 1327-1332, 1997. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9343463/ Acesso em: 04 Set. 2016. https://doi.org/10.1001/jama.278.16.1327

LE BARS, P.L.; VELASCO, F.M.; FERGUSON, J.M.; DESSAIN, E.C.; KEISER, M.; HOERR, R. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgon biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. Neuropsychobiology, Vienna, v. 45, n. 1, p. 19-26, 2002. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11803237 Acesso em: 10 Set. 2016. https://doi.org/10.1159/000048668

MAURER, K; IHL R.; DIERKS, T; FRÖLICH, L. Clinical efficacy of ginkgo biloba special extract egb 761 in dementia of the alzheimer type. J. psychiat. Res., v. 31, n. 6, p. 645-55, 1997. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447569/ Acesso em: 10 Set. 2016. https://doi.org/10.1016/S0022-3956(97)00022-8

MAZZAA, M.; CAPUANOB, A.; BRIAA, P.; P.; MAZZAB, S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. European Journal of Neurology 2006, v. 13, n. 9, p. 981–985, 2006. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-1331.2006.01409.x Acesso em: 29 Ago. 2016. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01409.x

MOULTON, Patricia L.; BOYKO, Leon N., FITZPATRICK, Thomas V. Petros. PETROS. The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers. Physiology & Behavior, Dakota do Norte, v. 73, n.4, p. 657-665, Abr. 2001. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938401005108 Acesso em: 18 Set. 2016. https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00510-8

OKEN, Barry S., STORZBACH, Daniel M.; KAYNE, Jeffrey A. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer Disease. Arch. Neurol, v. 55, p. 1409-1415. Nov. 1988. Disponível em:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823823/Acesso em: 03 Out. 2016. http://dx.doi.org/10.1001/archneur.55.11.1409

SCHÄCHTER, François; FAURE-DELANEF, Laurence; GUÉNOT, Frédérique; ROUGER, Hervé; FROGUEL, Philippe; LESUEUR-GINOT, Laurence; COHEN, Daniel.Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. Nature Genetics, v. 6, p. 29-23, 1994. Disponível em: https://www.nature.com/articles/ng0194-29 Acesso em: 15 Set. 2016. https://doi.org/10.1038/ng0194-29.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul, Porto Alegre, v. 30, n. 1, supl. 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082008000200002&lng=en&nrm=iso Acesso em: 20 Ago. 2016. https://doi.org/10.1590/S0101-81082008000200002

SOLOMON, Paul R.; ADAMS, Felicity; SILVE, Amanda; ZIMMER, Jill; DeVEAUX, Richard. Ginkgo for memory enhancement: A randomized controlled trial, JAMA, v. 288, n. 7, p. 835-840, Ago. 2002. Disponível em: http://memorydoc.org/wp-content/uploads/2008/10/jamaginkgo Acesso em: 20 Set. 2016.

THIES, William; BLEILER, Laura. Alzheimer's Association/ Alzheimer's & Dementia.Alzheimer’s Association Report Alzheimer’s disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia, v. 9, p. 208-2045, 2013. Disponível em: https://alzjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/j.jalz.2013.02.003 Acesso em: 20 Ago. 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.003