Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2010;31(1):83-87
ISSN 1808-4532

Análise das bulas de medicamentos à base de *Ginkgo biloba* L.

Leite, T.C.C.[1]; Branco, A.[1]*

[1]Laboratório de Fitoquímica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS, Feira de Santana, BA- Brasil.

Recebido 1//08/2009 / Aceito 25/03/2010

RESUMO

***Ginkgo biloba* L. atua no aumento do fluxo sanguíneo dos tecidos protegendo-os contra os danos causados pela hipóxia, além de inibir a agregação plaquetária. Sua indicação terapêutica consiste em casos de desordens e sintomas decorrentes da deficiência do fluxo sanguíneo no cérebro e que podem acarretar na perda de memória, alteração da função cognitiva, tonturas, dor de cabeça, vertigens, estágios iniciais de demência, zumbidos, estágios iniciais de Alzheimer e demências mistas, entre outros. Neste sentido os medicamentos à base de *Ginkgo biloba* L. configuram entre os fitoterápicos mais vendidos do Brasil. As bulas têm como objetivo central esclarecer e informar, pacientes e profissionais da saúde, sobre seus benefícios e seus riscos com intuito de promover o uso racional de medicamento. Este estudo teve como objetivo analisar as informações contidas nas bulas de medicamentos à base *Ginkgo biloba* L., comercializadas no Brasil, frente à legislação nacional referente. Assim, em uma amostragem correspondente a 30 % de medicamentos registrados na ANVISA, pode-se constatar que nenhuma bula analisada neste trabalho encontra-se totalmente de acordo com as exigências da legislação vigente no Brasil.**

Palavras-chave: Ginkgo biloba. Fitoterápicos. Bula de medicamentos. Legislação.

INTRODUÇÃO

O mercado mundial de fitoterápicos movimenta aproximadamente 14 bilhões de dólares. Neste sentido, somente a Alemanha é responsável por 50 % do mercado europeu, e vem demonstrando que este mercado cresce em taxas superiores quando comparado aos medicamentos à base de fármacos sintéticos. Este aumento de consumo varia de acordo com as particularidades de cada país, contudo de um modo geral, este crescimento é sempre superior aos demais medicamentos. No Brasil, o Instituto Brasileiro de Plantas Medicinais (IBPM) projeta para o setor de fitoterápicos o movimento de aproximadamente 500 milhões de dólares para os fitomedicamentos, crescendo a uma taxa duas vezes superior em relação aos fármacos sintéticos (Barata et al., 1998; Febrafarma, 2007; Marques, 2004).

Ginkgo biloba L. encontra-se entre as espécies vegetais mais antigas da terra, sendo chamado de "fóssil vivo", é o único representante da família Ginkgoaceae (Singh et al., 2008). Esta espécie florescia em grandes florestas há mais de 150 milhões de anos atrás se tornando quase extinta na última era do gelo. Os poucos exemplares que sobreviveram foram encontrados na China, e em parte da Ásia, sendo que devido ao desmatamento, o *Ginkgo biloba* novamente quase se tornou extinto. Atualmente esta espécie encontra-se preservada pelo cultivo humano devido ao seu valor ornamental e comercial (Cunha et al., 2003).

O nome ginkgo vem da palavra chinesa *sankyo* o que significa *"damasco do campo"*, em referência ao pseudofruto totalmente maduro, os quais lembram damascos, enquanto o termo biloba foi atribuído a aparência de suas folhas (bilobular), o que se assemelha a um pé de pato. A árvore do *Ginkgo biloba* apresenta uma casca de cor acinzentada que pode chegar a medir mais de 40 metros e com relação a sua circunferência já foram relatadas no oriente plantas com 10 a 20 metros (WHO, 1999; Hansel et al., 2002).

Os principais constituintes químicos presentes no extrato das folhas de *G. biloba* L. são os flavonóides, biflavonóides e os terpenóides lactônicos (ginkgolídeos e bilobalídeos) (Fleming, 2000; Ferro, 2006). Os flavonóides contêm principalmente como aglicona e glicosídeos, o canferol, a quercetina e a isoramnetina e os biflavonóides a amentoflavona, a bilobetina, a ginkgetina e a isoginkgetina. Dentre os demais compostos se destacam os diterpenos (ginkgolídeos A, B, C, J, K, L e M) e os sesquiterpenos (bilobalídeos) (Singh et al., 2008). De acordo com a composição química, a literatura preconiza que o extrato padronizado EGB761 deve conter teor mínimo de 24 % de flavonóides glicosilados e 6 % de terpenóides. Entretanto a concentração dos ácidos ginkólicos (alquilfenóis) não deve ser superior a cinco partes por milhão (5 ppm), devido a sua toxicidade (Blumenthal, 2000).

As ações farmacológicas de *G. biloba* L. encontram-se bem descritas cientificamente e consistem na diminuição

Autor correspondente: Alexsandro Branco - Departamento de Saúde - Universidade Estadual de Feira de Santana-UEFS, - Av. Transnordestina s/n Bairro Novo Horizonte - CEP.44036-900 – Feira de Santana – BA - Brasil - telefone: (75) 3224-8160 - e-mail:branco@uefs.br.

da hipóxia no tecido cerebral, inibição do desenvolvimento de edema cerebral pós-traumático e induzido por toxina, redução do edema da retina e lesões celulares na mesma, inibição da diminuição da quantidade de receptores relacionada à idade e comum entre os receptores colínicos muscarínicos e adrenérgicos α_2, melhora a captação de colina no hipocampo, aumenta a memória e a capacidade de aprendizagem, ajuda na compensação de distúrbios do equilíbrio, melhora o fluxo sanguíneo na região da microcirculação, melhora as propriedades reológicas do sangue, remove radicais livres derivados do oxigênio, exerce antagonismo ao fator de agregação das plaquetas (PAF) e efeito neuroprotetor (Blumenthal, 2000; Cupp, 2000).

Ginkgo biloba L. é indicado em doenças cerebrais orgânicas, como por exemplo, a falha de memória, dificuldades de concentração, depressão, vertigem, zumbido e dor de cabeça, melhora na distância que o paciente consegue andar sem sentir dor causada pela doença arterial periférica oclusiva (claudicação intermitente), vertigem ou zumbido de origem vascular ou complexa (Mckenna et al., 2001).

A bula constitui no principal material informativo sobre o medicamento em relação ao paciente-usuário. No que diz respeito à normatização das bulas no Brasil, a ANVISA publicou a RDC 137, 138 e 140, todas de 29 de maio de 2003 (Brasil, 2003a; 2003b; 2003c). Estas resoluções tratam do registro e renovação e sua autorização pertinente ao atendimento das advertências presentes em bulas e embalagens; do enquadramento na categoria de venda de medicamentos; e estabelece regras das bulas de medicamentos para pacientes e profissionais da saúde, respectivamente. Juntamente a estas constam a RE 1548, de 23 de setembro de 2003 (Brasil, 2003d), que dispõe sobre as categorias de risco de fármacos as mulheres grávidas e por último a RDC 95, de 11 de dezembro de 2008 (Brasil, 2008), que regulamenta o texto de bula de medicamentos fitoterápicos e anexa os modelos de bulas das treze espécies vegetais mais comercializadas no Brasil.

Em trabalhos anteriores, sobre a análise de bulas de medicamentos, incluindo fitoterápicos, observaram-se resultados discordantes entre as bulas brasileiras. Os erros mais freqüentes encontrados foram o uso de galicismos, erros de ortografia, erros de tradução, uso de termos em inglês sem necessidade e também a presença de indicações terapêuticas indevidas (Aurichio et al., 2007; Bello et al., 2002; Dal-Pizzol et al., 2000; Gonçalves et al., 2002; Iftoda et al., 2006; Silva et al., 2006).

Tendo em vista, a importância da bula para o paciente e para o profissional de saúde, bem como sua fiscalização e atualização pela ANVISA fornecendo ao usuário segurança e eficácia, descrevemos neste trabalho uma análise das bulas presentes em fitoterápicos à base de *G. biloba* L. comercializados no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Considerando apenas um registro por indústria foi possível encontrar 40 registros de medicamento à base de *G. biloba* L. no Brasil (ANVISA, 2009). A bula de 12 medicamentos à base de *G. biloba* L. foi adquirida (amostragem de 30 %) e analisada frente às normas vigentes, considerando os seguintes tópicos: identificação do medicamento, informações ao paciente, informações aos profissionais da saúde e dizeres legais. A avaliação das bulas foi realizada considerando os seguintes critérios: *não apresenta o item* (ausência de descrição); *Incorreto* (apresenta o item, mas as informações são incorretas); *Incompleto* (apresenta somente parte da informação exigida) e *Correto* (informação apresentada de forma correta).

RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a análise das bulas de medicamentos à base de *G. biloba* L.

Tabela 1 - Conformidade das bulas analisadas em unidades segundo os critérios estabelecidos.

Tópico identificação do medicamento	Não há o item	Incorreto	Incompleto	Correto
Composição	00	00	09	03
Dados botânicos	00	00	08	04
Tópico informações ao paciente				
Como este medicamento funciona	02	04	04	02
Por que este medicamento foi indicado	09	01	01	01
Quando não usar este medicamento	03	02	04	03
Como devo usar este medicamento	07	00	03	02
Quais os males que este medicamento pode causar	03	00	08	01
O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez	10	00	00	02
Como devo guardar este medicamento	04	00	04	04
Tópico informações aos profissionais de saúde				
Características farmacológicas	01	00	05	06
Resultados de eficácia	11	00	00	01
Indicações	01	00	02	09
Contra-indicações	01	01	10	00
Modo de usar e cuidados de conservação	02	00	05	05
Posologia	00	00	04	08
Advertências	09	00	02	01
Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco	03	00	04	05
Interações medicamentosas	01	06	03	02
Reações adversas	01	02	08	01
Superdose	02	02	03	05
Armazenagem	09	00	03	00
Tópico dizeres legais				
Registro no Ministério da Saúde, responsável técnico, nome e endereço do fabricante, CNPJ, telefone do SAC	00	00	00	12

DISCUSSÃO

Na análise do tópico "identificação do medicamento" os itens composição e dados botânicos são marcados pela grande presença de bulas sem estas características. Devido à exigência da norma (RDC 95/08) (Brasil, 2008) sobre a composição, os ginkgoflavonóides e as terpenolactonas devem ser mensurados em miligramas com suas respectivas porcentagens no extrato total. A maioria das bulas analisadas não continha esta informação e, com relação aos dados botânicos, os nomes populares de *G. biloba* L. estavam ausentes na maioria das bulas analisadas.

No tópico "informações aos pacientes" chama a atenção o item; *para que este medicamento foi indicado*? Este dizer não está presente em nove (75 %) das doze bulas analisadas, e nas demais apresentações este dizer encontra-se de maneira obscura confundindo o objetivo ao qual se destina. Nestas bulas, a indicação aparece no item *ação esperada do medicamento* em que estão misturados à ação farmacológica e a indicação, ambas de forma incompleta. Vale ressaltar, a importância deste item para o entendimento correto da terapêutica do fitoterápico pelo paciente. Outro item que merece destaque neste tópico, que condiz com os males que este medicamento pode causar, refere-se aos efeitos adversos do medicamento. Neste item, oito apresentações (67 %) estavam incompletas segundo a RDC 95/08 e com ausência das informações cabíveis devido ao fato das bulas deste fitoterápico não estarem atualizadas com as informações referentes às pesquisas científicas recentes. Isto evidencia a importância dos recentes casos relatados de hemorragias e queda da pressão arterial, sobre a utilização de *G. biloba* L (Cupp, 2000; Duke et al., 2002).

Ainda no tópico "informações aos pacientes", podemos destacar o item *o que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez*, referindo-se a superdose. Este item não estava presente em dez (84 %) das doze bulas analisadas, e em nenhum outro lugar do mesmo tópico. A ingestão de uma quantidade superior à indicada pode se tornar um problema, pois é comum na administração de medicamentos a pacientes idosos, um dos grupos de usuários mais representativos deste fitoterápico.

No tópico "informações aos profissionais de saúde" pode-se constatar que o item: *resultados de eficácia* está ausente em 11 bulas analisadas (90 %). Este item não é novo, pois era preconizado na RDC 140/03 (Brasil, 2003c) (norma que serviu de base para a RDC 95/08) e mesmo assim não foi incluído no texto das bulas. O argumento de que não há testes disponíveis também não é valido para *G. biloba* L., já que a mesma foi amplamente estudada e descrita na literatura (Blumenthal, 2000; Hansel et al., 2002).

No item *contra-indicações* constata-se 10 bulas incompletas (84 %), e mais uma vez pode-se atribuir este fato a não atualização das informações da bula com relação às pesquisas sobre *G. biloba* L.. Nestas bulas não foi incluída a informação sobre o uso em pacientes com coagulopatias ou em uso de anticoagulantes e antiplaquetários (Mills & Bones, 2005).

No item *advertências*, incluído nas bulas devido a RE 1548/03, que normatiza a classificação dos medicamentos de acordo com o risco na administração a mulheres grávidas impondo como condição de renovação de registro do fitoterápico a inclusão deste item na bula do medicamento com a frase esclarecendo que o "*Ginkgo biloba* não deve ser indicado a mulheres grávidas", pois este se enquadra na categoria de risco C (Brasil, 2003d). Assim, esperava-se que todas as bulas analisadas cujos registros fossem posteriores a esta norma contivessem estes dizeres, mas o que se vê na prática é que 9 bulas (75 %) não continham este item. Vale ressaltar que apenas quatro bulas tinham registros posteriores a norma.

No item *interações medicamentosas* notaram-se a desatualização das informações contidas na bula dos fitoterápicos a base de *G. biloba* L., das doze bulas analisadas seis (50 %) estavam incorretas, pois mencionavam que o *G. biloba* não interagia com nenhuma substância. Salientamos a suma importância de se relatar as interações de *G. biloba* L. com anticoagulantes, antiplaquetários, antiinflamatórios não-esteroidais, trombolíticos, inibidores da MAO, diuréticos tiazídicos e inibidores da bomba de prótons (Cupp, 2000; Fleming, 2000; Alexandre et al., 2008).

No item *reações adversas* oito bulas (67 %) estavam incompletas, pois apenas mencionavam distúrbios gastrintestinais e reações alérgicas, pois deveriam incluir nestas bulas os efeitos do *G. biloba* L. em caso de trombose e de distúrbios de agregação plaquetária.

No item *armazenagem,* nove (75 %) bulas não continham este item, entretanto, estas informações constam presentes, na maioria das bulas, no tópico "informações aos pacientes". Esta orientação é importante ao paciente devido às informações de como armazenar corretamente o medicamento, contudo este dizer faz parte do papel do profissional de saúde, que auxilia ao usuário na fundamental importância de obter a eficácia máxima da terapêutica.

Finalmente, todas as bulas estavam corretas quanto ao tópico "dizeres legais" por apresentarem informações quanto ao registro no Ministério da Saúde, o responsável técnico com CRF, o nome completo e endereço do fabricante e titular do registro, bem como o CNPJ da indústria e o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da indústria.

Assim, através da análise das bulas de *Ginkgo biloba* L. comercializados no Brasil pode-se constatar a existência de algum desacordo com a legislação nacional. Vale ressaltar, que medicamentos a base de *G. biloba* L. configuram entre os dez medicamentos de origem vegetal mais vendido no país. Os erros constatados foram caracterizados principalmente por incoerência e desatualização. Quanto à data dos registros das bulas analisadas verificou-se que a maioria dos medicamentos a base de *Ginkgo biloba* L., registrados recentemente, contemplaram mais informações corretas em suas bulas quanto à legislação, sendo que, duas bulas se destacaram pela suas adequações a legislação de fitomedicamentos frente às normas RDC 137/03 (Brasil, 2003b), RDC 140/03 (Brasil, 2003c) e RE 1548/03 (Brasil, 2003d).

ABSTRACT

Analysis of the package inserts for medicines to the base of Ginkgo biloba L.

***Ginkgo biloba* L. acts by increasing the blood flow in the tissues, thus protecting them against damage caused by hypoxia, besides inhibiting platelet aggregation. It is therapeutically indicated in cases of disorders and symptoms arising from deficient blood flow in the brain, such as memory loss, changes in cognitive function, dizziness, headache, vertigo, early stages of dementia, tinnitus, early stages of Alzheimer's and other types of dementia. These symptoms occur mainly in elderly patients and there is a continuous rise in the consumption of this herbal medicine. Thus, the medicinal products based on *G. biloba* L. feature among the best-selling**

herbal medicines in Brazil. The main aim of drug package inserts is to enlighten and inform both patients and health professionals about the benefits and risks of medicines, with a view to promoting their rational use. In this study, the information contained in package inserts of herbal medicines based on *G. biloba* L., marketed in Brazil, were analyzed with reference to the national legislation. Thus, in a sample of 30% of these medicines, registered by ANVISA, it was discovered that not one of the package inserts examined complied fully with the legal requirements.
Keywords: *Ginkgo biloba*. Phytomedicine. Package inserts. Legislation.

REFERÊNCIAS

Alexandre RF, Bagatini F, Simões CMO. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng. Rev Bras Farmacogn. 2008; 18(1):117-26.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resultado da Consulta de Produtos de Empresas – Medicamento/Ginkgo biloba. 2009. [citado 2009 jan 10] Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_ Produto/rconsulta_produto_internet.asp.

Aurichio MT, Batistic-Longatto MA, Nicoletti MA. Análise comparativa de embalagens secundárias e bulas de medicamentos contendo Panax ginseng C.A. Meyer. Cad Saude Publica 2007; 23(10):2295-304.

Barata LES, Ferreira SH, Salles SLM, Queiróz SRR, Heluy Neto NE, Corazza R, Farias RC. Medicamentos a partir de plantas medicinais no Brasil [Dissertação] Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 1998.

Bello CM, Montanha JA, Schenkel, EP. Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. Rev Bras Farmacogn. 2002; 12(02):75-83.

Blumenthal M, Goldberg A, Brinckman J. Herbal medicine: expaned commission E monographs. New York: American Botanical Conncil; 2000. 519p.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 137 de 29.05.2003a. Dispõe sobre o registro e renovação e sua autorização pertinente ao atendimento das advertências presentes em bulas e embalagens. [citado 2009 jan 10] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/e-legis.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 138 de 29.05.2003b. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. [citado 2009 jan 10] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/e-legis.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 140 de 29.05.2003c. Dispõe sobre o texto para confecção da bula de medicamentos. [citado 2009 jan 10] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/e-legis.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n° 1548 de 23.09.2003d. Dispõe sobre as categorias de risco de fármacos as mulheres grávidas. [citado 2009 jan 10] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/e-legis.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n° 95 de 11.12.2008. Regulamenta o texto de bulas de medicamentos fitoterápicos. [citado 2009 jan 10] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/e-legis.

Cunha P, Silva AP, Roque OD. Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. Lisboa: Fundação Calouste Gunbenkian; 2003. 701p.

Cupp MJ. Toxicology and clinical pharmacology of herbal products.Totowa: Humana Press; 2000. 325p.

Dal-pizzol F, Silva T, Bello CM, Mengue SS, Schenkel, EP. Bulas de medicamentos e a informação adequada ao paciente. Rev Saude Publica 2000; 34(02):184-9.

Duke JA, Godwin, MJB, Ducellier, J, Duke, PAK. Handbook of the medicinal herbs. New York: CRC Press; 2002. 870p.

Febrafarma. Análise do desempenho econômico-financeiro do setor farmacêutico no Brasil: 2003-2005. Estud Febrafarma 2007; 14:31-74.

Ferro D. Fitoterapia: conceitos clínicos. São Paulo: Atheneu; 2006. 502p.

Fleming T (Ed.). PDR for herbal medicines. Montvale: Medical Economics Company; 2000. 1108p.

Gonçalves SA, Melo G, Tokarski MHL, Branco AB. Bulas de medicamentos como instrumento de informação técnico-científica. Cad Saude Publica 2002; 36(01):33-9.

Hansel R, Tyler, VE Schulz V. Fitoterapia racional. 4. ed. São Paulo: Manole; 2002. 470p.

Iftoda DM, Oliveira FK, Utsunomiva HK, Moriva M, Uetuki MA, Braggion A, Lopes LC. Cimifuga racemosa L, Trifolium pratense L, e Vitex agnus-castus L.: a correspondência das indicações contida nas bulas dos fitoterápicos e o respaldo científico. Rev Cienc Farm Bas Aplic. 2006; 27(2):169-76.

Mckenna DJ. Efficacy, safety and use of Ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. Altern ther Health Med. 2001; 07(05):70-90.

Marques LC. Aspectos legais dos fitoterápicos. Farm Medicam 2004; 7:32-9.

Mills S, Bones K. The essencial guide to herbal safety. St. Louis: Elsevier; 2005. p. 309-11.

Silva M, Almeida AE, Oliveira AM, Correia CC, Benzatti FP, Fernandes JT, Barbosa GR, Pimenta CP, Costa TMM, Doneida VC. Estudo da bula de medicamentos: uma análise situacional. Rev Cienc Farm Bas Aplic. 2006; 27(3):229-36.

Singh B, kaur P, Sing RDG, Ahuja PS. Biology and chemistry of Ginkgo biloba. Fitoterapia 2008; 79:401-18.

World Health Organization (WHO). Monographs on selected medicinal plants. v.1, p.154-165, 1999. [citado 2007 out 14] Disponível em: http://www.periodicios.capes.gov.br/acessolivre /who.