

Artigo Original

GINKGO BILOBA E SEUS EFEITOS NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS COGNITIVOS RELACIONADOS AO APRENDIZADO E MEMÓRIA

Fausto Pierdoná Guzen¹
Priscila Figueiredo Brito Guzen²

RESUMO

O extrato do Ginkgo biloba é intensamente prescrito em muitos países para tratamento de problemas cognitivos relacionados com a idade, e têm sido usado na China como uma terapia alternativa para várias doenças. Ginkgo biloba é uma planta utilizada para aliviar os efeitos da perda de memória, concentração e declínio do alerta. Além disso, Ginkgo biloba é usado atualmente como tratamento sintomático da insuficiência cerebral que ocorre durante a idade normal, ou na qual pode ser devido à demência degenerativa e vascular ou formas interrelacionadas de ambos. Estudos farmacológicos mostram que o efeito terapêutico do Ginkgo biloba é decorrente da presença de diversos constituintes ativos com propriedades vasoativas e antioxidantes no combate dos efeitos deletérios dos radicais livres. Os estudos mostram que o Ginkgo biloba possui efeito nas funções cognitivas e que esta droga apresenta eficácia e poucos efeitos adversos.

INTRODUÇÃO

Estudos anteriores postulavam que o sistema nervoso atuaria em bloco para alcançar o aprendizado e a memória, determinava que as lesões corticais produziram déficits cognitivos que aumentariam em gravidade o tamanho da lesão. Hoje em dia, no entanto, é claro que a área da memória não está localizada em uma estrutura anatômica isolada no cérebro, e sim em diversas regiões deste órgão. Essa visão surgiu a partir de estudos em indivíduos com lesões cerebrais muito delimitadas, acompanhadas por deficiência de memória característica, trabalhos estes que têm sido confirmados com modelos experimentais em animais (ENNACEUR; DELACOUR, 1988; CORKIN et al., 1997; BUCKNER; KELLEY; PETERSEN, 1999).

O processo de memorização é complexo envolvendo sofisticadas reações químicas e circuitos interligados de neurônios e células da glia. Somente nas últimas décadas os pesquisadores começaram a estudar essas questões no nível molecular. O que surgiu desses estudos é uma teoria fascinante de como as células dentro do sistema nervoso central (SNC) se comunicam entre si durante o aprendizado, e como os neurônios, que são responsáveis, em última instância, por permitirem o aprendizado e a memória, realizam

¹ Mestre em Ciências Morfofuncionais pela Universidade de São Paulo – USP. Doutorando em Psicobiologia Fisiológica pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN. Professor da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN e da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN. Endereço: Avenida João da Escócia, nº 201, Condomínio Neo Ville, Bloco C, aptº 303, bairro Nova Betânia, Mossoró-RN, Brasil. e-mail: fauguzen@usp.br. Tel.: (84) 9147-3922.

² Graduada em Educação Física pela Universidade Paranaense – UNIPAR. Especialista em Docência

essas tarefas (ERK et al., 2003).

Luo (2001) relatou que no Brasil o Ginkgo biloba é considerado um dos produtos manipulados mais comercializados. As indicações mais comuns são o tratamento e a prevenção das condições relacionadas ao envelhecimento, em particular para melhorar a memória e as funções cognitivas correlatas.

O Ginkgo biloba é o suplemento mais popular utilizado para problemas de memória, consistindo a erva mais estudada do mundo, sendo que diversos estudos demonstraram os efeitos positivos que esta tem sobre os transtornos cognitivos (DRIEU, 1995; MIX; CREWS, 2000; WAROT et al., 2000).

Aspectos morfofisiológicos do aprendizado e da memória

O lobo temporal é uma porção do cérebro que apresenta um significativo envolvimento com a memória. Existem consideráveis evidências apontando esta região como sendo particularmente importante para armazenar eventos passados. O lobo temporal contém uma região denominada de neocórtex temporal, que pode ser a região potencialmente envolvida com a memória em longo prazo. Nessa região também existem grupos de estruturas interconectadas que exercem a função da memória para fatos e eventos (memória declarativa), entre elas está o hipocampo, as estruturas corticais circundando-o e as vias que conectam essas estruturas com outras partes do cérebro (BEAR; CONNORS; PARADISO, 1996a; BEAR; CONNORS; PARADISO, 1996b).

Os primeiros estudos consagrados na literatura se concentraram no papel do hipocampo para o aprendizado e a memória. As lesões do hipocampo impedem o surgimento de novas memórias de um tipo específico, o tipo de memória que utilizamos para aprender novos fatos ou eventos. Surpreendentemente, outros tipos de memória permanecem intactos (ENNACEUR; DELACOUR, 1988; CLARK; ZOLA; SQUIRE, 2000; BAKER; KIM, 2002).

A amígdala é um centro de estação do cérebro. Ela se comunica com o tálamo e com todos os sistemas sensoriais do córtex, através de suas extensas conexões. Os estímulos sensoriais vindos do meio externo como som, cheiro, sabor, visualização e sensação de objetos, são traduzidos em sinais elétricos na amígdala que está relacionada à memória, que depende de conexões entre a amígdala e o tálamo. Conexão entre a amígdala e hipotálamo, onde as respostas emocionais se originam, permitem que as emoções influenciem a aprendizagem, devido ao fato de ativar outras conexões da amígdala para as vias sensoriais (CAHILL et al., 1995; BEAR; CONNORS; PARADISO, 1996a; BEAR; CONNORS; PARADISO, 1996b).

O córtex pré-frontal exibe também um papel importante na resolução de problemas e planejamento do comportamento. Uma razão para se acreditar que o córtex pré-frontal esteja envolvido com a memória, é que ele está interconectado com o lobo temporal e o tálamo (FUSTER, 1973; CLAYTON; MARK, 2004).

Os núcleos da base também estão envolvidos na consolidação da memória, principalmente as memórias implícitas, que são memórias de procedimentos ou associativas em sua natureza e freqüentemente são adquiridas de forma inconsciente (BEAR; CONNORS; PARADISO, 1996a; BEAR; CONNORS; PARADISO, 1996b).

Para que ocorra a formação das memórias torna-se necessário modificações estruturais e funcionais nos neurônios e células da glia, processo este denominado plasticidade celular. Uma série de achados mostrou que o aprendizado necessita de alterações morfológicas em pontos especializados dos contatos neuronais, as sinapses. Estas se alteram com o aprendizado, com isso novas sinapses são formadas e as antigas se fortalecem.

Esse fenômeno é observado em todas as regiões do cérebro (BEAR; CONNORS; PARADISO, 1996a). Além disso, a ativação de proteínas transdutoras como a proteína quinase, ativada por mitógenos e por mediadores químicos, torna-se fundamental para que ocorra a sinalização intracelular

(ATKINS et al., 1998; ROBERSON; ENGLISH; ADAMS, 1999; BAKER; KIM, 2002). Com isso, a proteína quinase reguladora de sinais extracelular é utilizada em todas as regiões cerebrais em que a plasticidade celular ocorre e a sua ativação é requerida para a formação de novas memórias (ENGLISH; SWEATT, 1997).

Origem e constituintes químicos do Ginkgo biloba

O Ginkgo biloba é uma árvore descrita como um “fóssil vivo”. Nativa da Coreia, China e Japão, o Ginkgo biloba pertence à classe Gimnosperma e pode viver até 4 mil anos. Sua longevidade deve-se à grande capacidade de suportar insultos tóxicos e à resistência a infecções. Na farmacopéia chinesa encontram-se relatos da utilização de extratos das folhas de Ginkgo biloba para o tratamento das disfunções pulmonares, bem como para promover a longevidade (FOSTER; CHONGXI, 1992).

É relatado que o Ginkgo biloba, contém porcentagens específicas de glicosídeos de ginkgoflavonas (24%) e terpenóides (6%). Os terpenóides incluem os bilobalídeos e os ginkgolídeos A, B, C, M e J. Os ginkgolídeos são antagonistas de fatores ativadores de plaquetas, os quais possuem diversos efeitos biológicos. Os flavonóides agem como antioxidantes combatendo os radicais livres, reduzem a peroxidação lipídica da membrana celular e o edema. Os flavonóides protegem os neurônios contra estresse oxidativo induzido pela peroxidação. Além disso, são relatados as proantocianidinas e os ácidos orgânicos (DRIEU, 1988; OYAMA et al., 1994; BLUMENTHAL, 1998; BLUMENTHAL, 2000; DENG et al., 2008; XIE et al., 2008).

É descrito que o extrato 761 do Ginkgo biloba, que contém grande porcentagem das substâncias químicas mencionadas anteriormente é o responsável pela eficácia no tratamento das desordens de origem multifatorial. Subfrações ou vários constituintes químicos do extrato 761 apresentam diversos alvos em diferentes órgãos e tecidos do organismo (DEFEUDIS,

1991).

Papel Funcional do Ginkgo biloba no Aprendizado e Memória

O mecanismo celular do Ginkgo biloba não é bem claro, visto que este composto possui múltiplos efeitos, o que pode ser atribuído aos diferentes componentes do extrato, no qual pode agir independentemente ou sinergicamente.

É descrito que o Ginkgo biloba regula o tônus e a elasticidade dos vasos sanguíneos contribuindo, deste modo, para uma melhor eficácia na fluidez do sangue no sistema vascular (JUNG; MROWIETZ; KIESEWETTER, 1990; CALAPAI; CAPUTI, 2007).

Luo (2001) relata que a substância química ginkgolídeo B é antagonista do receptor do fator ativador de plaquetas, daí suas propriedades de antiagregação plaquetária. Além disso, experimentos consagrados demonstram que o extrato de Ginkgo biloba melhora o fluido e decresce a deformidade da membrana da célula neuronal, que pode ser alterada pelo avanço da idade e diversas situações patológicas (RAMASSAMY; BASTIANETTO; KRZWKOWSKI, 1998; HOYER et al., 1999).

O Ginkgo biloba aumenta a regulação da expressão do gene ND1 mitocondrial, na qual é crucial para a demanda de energia para os neurônios, sendo fundamental para prevenir disfunções que acometam a integridade funcional da mitocôndria, como é o caso do avanço da idade e diversas desordens neuro-degenerativas, tal como a doença de Parkinson, de Huntington e a de Alzheimer (TENDI et al., 2002).

Segundo Luo (2001) relatou, que o extrato de Ginkgo biloba 761 mostrou-se capaz de inibir a formação e a agregação de b-amiloide em células de neuroblastoma geneticamente modificadas expressando duplamente as mutações APP695 e PS1, dessa forma, o Ginkgo biloba possui efeito reprodutível no tratamento da doença de Alzheimer.

Experimentos mostram que os bilobalídeos protegem neurônios contra o estresse oxidativo e bloqueiam mecanismos de

apoptose celular em seus estágios iniciais, atenuando os efeitos da caspase-3, Bax, p53 e c-Myc em células PC12 expostas a estímulos proapoptóticos (ZHOU; ZHU, 2000). Além disso, o antagonismo dos bilobalídeos sobre a sinalização do fator ativador de plaquetas também inibe as cascatas apoptóticas dependentes da ativação da proteína quinase C, guardando semelhanças com a ação do fator de crescimento neuronal (LUO, 2001).

Diversos pesquisadores demonstraram que o Ginkgo biloba possui ação antioxidante, que ajuda a retardar o processo de envelhecimento (LEBUISSON; LEROY; RIGAL, 1986; LANTHONY; COSSON, 1988; FERRANDINI; DROY-LEFAIX; CHRISTEN, 1993; MAHADEVAN; PARK, 2008).

Extratos de Ginkgo biloba têm demonstrado ação em muitos órgãos, tal como a diminuição da neovascularização retiniana seguida de injúria (BAUDOUIN et al., 1992).

O Ginkgo biloba também tem sido utilizado nos distúrbios de vertigem, zumbido, disfunção erétil, doença de altitude e infartos (MILLER, 1998; BRUMLEY, 2000; ANG-LEE; MOSS; YUAN, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Toda vez que nós aprendemos algo novo ou adquirimos alguma experiência, as células nervosas sofrem uma alteração, na qual refletirá em nosso comportamento. As alterações celulares morfo-lógicas e químicas decorrentes da aprendizagem e memória são denominadas de plasticidade (BEAR, CONNORS; PARADISO, 1996a).

Sabe-se que, a ação combinada dos diferentes princípios ativos presentes no extrato do Ginkgo biloba promove o incremento do suprimento sanguíneo cerebral pela vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres nos tecidos

GINKGO BILOBA AND ITS EFFECTS ON TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS RELATED TO NERVOUS (MILLER, 1998; BRUMLEY, 2000; LEARNING AND MEMORY

ABSTRACT

Ginkgo biloba extract is largely prescribed in many countries for the treatment of ageing and cognitive-related problems, and have long been used in China as a alternative therapy for various disorders of health. Ginkgo biloba is a plant used to alleviate symptoms associated with the decreased memory performace, concentration and decreased alertness. Moreover, Ginkgo biloba is currently used as symptomatic treatment for cerebral insufficiency that occurs during normal ageing or which may be due to degenerative dementia and vascular or mixed forms of both. Pharmacologic studies have shown that the therapeutic effect of Ginkgo biloba is due to the presence of various constituents active constiturnts with vasoactive and antioxidants to combat the deleterious effects of free radicals. Studies show that Ginkgo biloba has no effect on cognitive function and that this drug has efficacy and few adverse effects.

REFERÊNCIAS

ANG-LEE, M. K.; MOSS, J.; YUAN, C. Herbal medicines and perioperative care. *Jama*, n. 286, 2001.

ATKINS, C.M. et al. The MAP kinase cascade is required for mammalian associated learning. *Nature Neurosci*, n. 1, 1998.

BAKER, K.B; KIM, J.J. Hippocampal plasticity and recognition memory. *Learn Mem*, n. 9,

2002.

BAUDOUIN, C. et al. Effects of ginkgo biloba extracts in a model of tractional retinal displacement. *Lens Eye Toxic Res*, n. 9, 1992.

BAUER, B.A. Herbal therapy: what a clinician needs to know to counsel patients effectively. *Mayo Clin Proc*, n. 75, 2000.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W; PARADISO, M.A.

- Neuroscience. Exploring the brain. In: Memory Systems, 1996a.
- _____. Structure of the nervous system. In: Neuroscience. Exploring the brain. In: Memory Systems, 1996b.
- BELANOFF, J.K. et al. Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res*, n. 35, 2001.
- BIRKS, J.; GRIMLEY, E.V.; VAN DONGEN, M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane review). In: Cochrane library. *Cochrane Database Syst Rev*, n. 4, 2002.
- BLUMENTHAL, M. German Federal Institute for drugs and medical devices. Commission E. The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. Austin, Tex.: American Botanical Council, 1998.
- _____. Herbal medicine: expanded commission E monographs. Newton, Mass.: Integrative Medicine Communications, 2000.
- BRUMLEY, C. Herbs and the perioperative patient. *AORN Journal*, n. 72, 2000.
- BUCKNER, R. L.; KELLEY, W. M.; PETERSEN, S. E. Frontal cortex contributes to human memory formation. *Nature Neuroscience*, n. 2, 1999.
- CAHILL, L. et al. The amygdala and emotional memory. *Nature*, n. 377, 1995.
- CALAPAI, G; CAPUTI, A.P. Herbal medicines: can we do without pharmacologist? *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2007.
- CLARK, R.E.; ZOLA, S.M.; SQUIRE, L.R. Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *Journal Neuroscience*, n. 20, 2000.
- CLAYTON, E.C.; MARK, D. The effects of prefrontal lesions on working memory performance and theory. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, n. 4, 2004.
- CORKIN, S. et al. Medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, n. 17, 1997.
- DEFEUDIS, F.V. Ginkgo biloba extract (Egb 761): pharmacological activities and clinical applications. Paris: Elsevier, 1991.
- DENG, Y. et al. Induction of cytochrome P450s by terpenic trilactones and flavonoids of the Ginkgo biloba extract Egb 761 in rats. *Xenobiotica.*, n. 38, v. 5, 2008.
- DRIEU, K. Ginkgo biloba: recent results in pharmacology and clinic (E. W. Funfgeld, Ed.). Berlin: Springer-Verlag, 1988.
- _____. Preparation and definition of Ginkgo biloba extract. *Rokan (Ginkgo biloba): Recent results in pharmacology and clinic*. Funfgeld EW, ed. Berlin: Springer-Verlag, 1995.
- ENGLISH, J.D; SWEATT, J.D. A requirement for the mitogen-activated protein kinase cascade in hippocampal long-term potentiation. *J Biol Chem*, n. 272, 1997.
- ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res*, n. 31, 1998.
- ERK, S. et al. Emotional context modulates subsequent memory effect. *Neuroimage*, n. 18, 2003.
- FERRANDINI, C.; DROY-LEFAIX, M.T; CHRISTEN, Y. Ginkgo biloba extract (Egb 761) as a free radical scavenger. Paris: Elsevier, 1993.
- FOSTER, S.; CHONGXI, Y. Herbal Emissaries. Rochester, Vermont: Healing Arts Press, 1992.
- FUSTER, J.M. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *Journal of Neurophysiology*, 1973.
- HOYER, S. et al. Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (Egb 761). *J Neural Transm*, n. 31, 1999.
- JUNG, F.; MROWIETZ, C.; KIESEWETTER, H. Effect of Ginkgo biloba on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers. *Arzneimittelforschung*, n. 40, 1990.
- LANTHONY, P; COSSON, J.P. Evolution of color vision in diabetic retinopathy treated by extract of Ginkgo biloba. *J Fr Ophthalmol*, n. 11, 1988.
- LEBUISSON, D.A.; LEROY, L.; RIGAL, G. Treatment of senile macular degeneration with Ginkgo biloba extract. A preliminary double-blind, drug versus placebo study. *Presse Med*, n. 15, 1986.
- LUO, Y. Ginkgo biloba neuroprotection: therapeutic implications in Alzheimer's

disease. *J. Alzheimer Dis*, n. 3, 2001.

MAHADEVAN, S.; PARK, Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci.*, n. 73, 2008.

MILLER, L.G. Herbal medicinals. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interaction. *Arch Intern Med*, n. 158, 1998.

MIX, J.A.; CREWS, W.D. An examination of the efficacy of Ginkgo biloba extract Egb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. *J Altem Complement Med*, n. 6, 2000.

OYAMA Y. et al. Myricetin and quercetin, the flavonoid constituents of Ginkgo biloba extract, greatly reduce oxidative metabolism in both resting and Ca²⁺ loaded brain neurons. *Brain Res*, n. 653, 1994.

RAMASSAMY, C.; BASTIANETTO, S.; KRZWKOWSKI, P. D. In: *Advances in Ginkgo*

biloba Extract (Egb 761): Lessons from Cell Biology. Paris: Elsevier, 1998.

ROBERSON, E.D.; ENGLISH, J.D.; ADAMS, J.P. The mitogen-activated protein kinase cascade couples PKA and PKC to CREB phosphorylation in area CA1 of hippocampus. *J Neurosci*, n. 19, 1999.

SELKOE, D.J. Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy. *Physiological Reviews*, n. 81, 2001.

TENDI, E.A. et al. Ginkgo biloba extracts Egb 761 and bilobalide increase NADH dehydrogenase mRNA level and mitochondrial respiratory control ratio in PC12 cells. *Neurochem Res*, n. 27, 2002.

WAROT, D. et al. "Comparative effects of Ginkgo biloba extracts on psychomotor performances and memory in healthy subjects" *Thérapie*, n. 46, 2000.