



FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE ALTERAÇÃO NA RELAÇÃO MUNICIPAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS

PROPOSTA DE:

- () Inclusão
- (X) Exclusão
- () Substituição

DESCRIÇÃO DO PRODUTO:

- **Nome Genérico (DCB ou DCI):** Ginko Biloba
- **Forma Farmacêutica:** comprimido
- **Concentração:** 80mg
- **Consta da última edição da Rename?** () SIM (X) NÃO

DADOS FARMACOLÓGICOS*:

- **Grupo(s) Farmacológico(s) (ATC):** O extrato de Ginkgo biloba é constituído principalmente por ginkgoflavonoides (derivados da quercetina, kaempferol, e isorhamnetina) e terpenolactonas (ginkgolídeos e bilobalídeos). Após a administração oral, os ginkgolídeos A, B e bilobalídeos possuem uma alta biodisponibilidade (98-100%; 79-93%; 70%, respectivamente). As suas meias-vidas de eliminação duram respectivamente 4,5h; 10,6h e 3,2h. Esses compostos são excretados inalterados na urina em 70% de ginkgolídeo A, 50% ginkgolídeo B e 30% bilobalídeos. O Ginkgo biloba promove o incremento do suprimento sanguíneo cerebral através da vasodilatação e redução da viscosidade sanguínea, além de reduzir a densidade dos radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos. Os ginkgolídeos, especialmente o ginkgolídeo B, inibem o Fator de Ativação Plaquetária (PAF), potencializando os parâmetros hemodinâmicos como o aumento do fluxo sanguíneo, por meio da diminuição da viscosidade sanguínea e da agregação eritrocitária e reduz a progressão da demência, provavelmente por reduzir a infiltração de neutrófilos e a peroxidação lipídica, aumentando o fluxo sanguíneo antagonizando o PAF e modificando o metabolismo neuronal. A fração de flavonoides é responsável pelo aumento da inibição da recaptção de serotonina, facilita a transmissão colinérgica e alfa-adrenérgica e estimula a recaptção de colina no hipocampo. A ação neuroprotetora está relacionada com a inibição da síntese do óxido nítrico
- **Contra-indicações, precauções e toxicidade relacionadas ao uso deste medicamento:**
 - **Contraindicações:** Pacientes com coagulopatias ou em uso de anticoagulantes e antiplaquetários devem ser cuidadosamente monitorados. O uso do medicamento deve ser suspenso pelo menos três dias antes de procedimentos cirúrgicos. Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula.



- **Precauções:** Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
- **Efeitos adversos mais comuns:** Podem ocorrer distúrbios gastrintestinais, cefaleias e reações alérgicas cutâneas (hiperemia, edema e prurido). Também foram relatados enjoos, palpitações, hemorragias e hipotensão. Casos de hemorragia subaracnoide, hematoma subdural, hemorragia intracerebral, hematoma subfrênico, hemorragia vítrea e sangramento pós-operatório foram relatados em pacientes que faziam uso deste medicamento isoladamente.

JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO:

- **Solicitações de Exclusão:**
 - **Extensão do uso (dados epidemiológicos):**
 - **Dose diária:** 80 mg: ingerir 1 comprimido revestido 2 vezes ao dia, ou a critério médico.
 - **Duração do tratamento:** período da doença, indeterminado.

O medicamento proposto pode ser comparado com outros produtos do mesmo grupo ou classe terapêutica constante da Rename?

() SIM (X) NÃO Se sim, qual(is)?

Resumo das evidências clínicas e/ou econômicas que justifiquem a solicitação (eficácia, efeitos colaterais, contra-indicações, precauções, toxicidade, custo/benefício, custo médio do tratamento, etc.), com as referências bibliográficas*:

Numerosos ensaios clínicos foram realizados usando ginkgo para uma variedade de condições do sistema nervoso central e vascular.

- **Demência**

Tratamento - Os dados são misturados sobre a eficácia do extrato de ginkgo biloba para o tratamento de Alzheimer ou demência vascular. Por exemplo, um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, publicado em 1997, usou o extrato padronizado de ginkgo biloba (EGb) 761 (120 mg por dia) em 200 pacientes com demência grave a severa com doença de Alzheimer ou demência vascular [26]. O grupo ginkgo demonstrou melhora modesta no desempenho cognitivo (conforme avaliado por escalas cognitivas de avaliação) e funcionamento social aos seis meses em comparação com o placebo. Aos 12 meses, o grupo ginkgo havia retornado ao valor basal, mas ainda era significativamente melhor do que o grupo placebo, que continuava a se deteriorar. Vinte e nove por cento dos pacientes tratados com ginkgo por pelo menos 26 semanas melhoraram em quatro ou mais pontos na subescala Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer-Cognitive (ADAS-Cog) em comparação com 13 por cento no grupo placebo. Melhoria no ADAS-Cog de quatro pontos é equivalente a um atraso de seis meses na progressão da doença.

No entanto, resultados de estudos subsequentes, maiores e de maior qualidade foram inconsistentes em termos de um efeito na cognição, função, humor e estresse do cuidador. Em uma revisão sistemática de estudos de



ginkgo para comprometimento cognitivo e demência, três dos quatro estudos mais recentes não encontraram um efeito do ginkgo sobre o placebo. Os eventos adversos para ginkgo e placebo foram semelhantes. Essa revisão e uma subsequente concluíram que a evidência de benefício clínico com ginkgo para comprometimento cognitivo ou demência é inconsistente e pouco convincente.

Prevenção - O ginkgo biloba parece ser ineficaz na prevenção da progressão para demência, tanto em idosos com cognição normal quanto naqueles com comprometimento cognitivo leve (MCI). O estudo Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) foi um grande estudo multicêntrico que randomizou 3069 adultos com 75 anos ou mais (aproximadamente 15% com MCI no início do estudo) para o extrato de ginkgo biloba 120 mg duas vezes ao dia ou placebo. Ginkgo biloba não reduziu o risco de demência na coorte (razão de risco [HR] 1,12, IC 95% 0,94-1,33) ou no subgrupo de pacientes com CCL no início do estudo (HR 1,13, IC 0,85-1,50).

- **Comprometimento cognitivo leve**

A maioria dos estudos não mostra benefício do ginkgo em melhorar a perda de memória relacionada à idade em adultos cognitivamente intactos. No Estudo GEM, não houve diferença no declínio cognitivo medido pela memória, atenção, linguagem, habilidades visoespaciais ou funções executivas com base em testes neuropsicológicos, incluindo o Mini Exame do Estado Mental Modificado e o Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer. Um estudo duplo-cego que investigou o uso do extrato de ginkgo biloba para melhorar a memória em adultos mais velhos com cognitividade intacta não mostrou efeito benéfico. Este estudo distribuiu aleatoriamente 230 homens e mulheres residentes na comunidade com mais de 60 anos com escores de Exame do Estado Mental superior a 26 para receber 40 mg de ginkgo biloba (Ginkoba, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals) três vezes ao dia ou placebo durante seis semanas. Não houve melhora na memória com o tratamento de ginkgo como medido por testes neuropsicológicos padrão, função de memória autorreferida ou classificação global por cônjuges, amigos e parentes. Uma fraqueza potencial deste estudo é que os pesquisadores não verificaram quimicamente o conteúdo de ginkgo da preparação usada.

Em um estudo controlado por placebo de 214 pacientes com comprometimento da memória por várias causas, os participantes receberam EGb 761 (em alta dose de 240 mg ou uma dose baixa de 160 mg) ou placebo por 24 semanas. Não houve melhora na função da memória com o ginkgo comparado ao placebo.

Outros estudos encontraram resultados contraditórios. No entanto, a maioria desses estudos era pequena e os efeitos benéficos não cobriam uma ampla gama de descobertas nem eram consistentes. Um ensaio clínico randomizado em 118 pessoas com mais de 84 anos encontrou uma tendência não estatisticamente significativa para menos declínio cognitivo com ginkgo, mas também um aumento da incidência de acidentes vasculares cerebrais.

- **Outras Doenças**

- **Distúrbios Psiquiátricos:** o ginkgo biloba tem sido estudado como um tratamento para a depressão e outros transtornos psiquiátricos. Um estudo com 40 pacientes idosos com depressão comparou o tratamento com extrato de ginkgo biloba com placebo. A pontuação média total na Escala de Depressão de Hamilton após quatro semanas caiu significativamente



naqueles tratados com extrato de ginkgo biloba comparado com placebo. Um pequeno estudo duplo-cego de 27 pacientes descobriu que o ginkgo não foi eficaz na prevenção do transtorno afetivo sazonal. Em um estudo randomizado com 157 pacientes com esquizofrenia e discinesia tardia, o ginkgo biloba foi eficaz na redução da discinesia tardia. Mais estudos são necessários para verificar este achado.

- **Disfunção Sexual:** estudos examinaram os efeitos do ginkgo biloba na função sexual. Um pequeno estudo de homens com disfunção erétil secundária à diminuição do fluxo sanguíneo descobriu que aqueles tratados com extrato de ginkgo biloba tiveram uma melhora no fluxo sanguíneo peniano em seis semanas. Após seis meses, 50 por cento dos pacientes tratados foram anotados para recuperar a potência. Em um ensaio aberto, 37 pacientes do sexo masculino e feminino com disfunção sexual associada a inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS) foram tratados com extrato de ginkgo biloba. Melhoria significativa foi observada após quatro semanas em 86 por cento dos pacientes. Um pequeno ensaio randomizado não conseguiu mostrar benefícios semelhantes. Um produto de combinação patenteado contendo ginkgo biloba melhorou a libido em um estudo randomizado com 108 mulheres de 22 a 73 anos de idade.
- **Vertigem:** em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo de pacientes com vertigem de início recente e origem indeterminada, o extrato de ginkgo biloba foi associado a uma redução significativa nos sintomas de vertigem em comparação com placebo (47 versus 18%, respectivamente).
- **Doença vascular periférica:** não está claro se o extrato de ginkgo biloba é eficaz para claudicação em pacientes com doença vascular periférica.
- **Zumbido:** apesar do uso tradicional de ginkgo para zumbido, estudos bem desenhados não apóiam a eficácia desse distúrbio. Uma meta-análise de quatro estudos de 1543 pacientes em uso de ginkgo não mostrou uma redução nos níveis de zumbido.

Segurança: O extrato de folhas de ginkgo biloba geralmente parece ser seguro e bem tolerado quando usado em doses padrão em ensaios clínicos com duração de até um ano. Em um estudo, nenhuma reação adversa significativa foi relatada em pacientes que tomavam até 600 mg de extratos de folhas em doses únicas. Efeitos adversos leves incluem transtornos gastrointestinais e dores de cabeça.



Vários casos de sangramento associados a extratos de ginkgo foram relatados:

- O uso combinado de aspirina e ginkgo resultou em sangramento espontâneo na câmara anterior do olho;
- Hematoma subdural bilateral espontâneo com tempo de sangramento prolongado;
- Hematoma subdural frontal esquerdo crônico;
- Hemorragia subaracnóidea;
- Hematoma bilateral após ritidoplastia e blefaroplastia;

Uma meta-análise de 18 estudos randomizados de Ginkgo biloba (n = 1985) com uma variedade de condições foi realizada para avaliar qualquer efeito do Ginkgo em parâmetros de sangramento; não houve efeito significativo do Ginkgo na agregação plaquetária, no tempo de protrombina ou no tempo de tromboplastina parcial ativada. Os pacientes devem ser avisados que o contato ou a ingestão de partes não-folha de ginkgo (por exemplo, semente, fruta ou castanha) podem resultar em reações alérgicas graves, incluindo bolhas, eritema e coceira.

Resumo e Recomendações

Ginkgo biloba, mais comumente conhecido como ginkgo, tem sido usado medicinalmente por mais de 1000 anos. Os pacientes usam ginkgo para uma ampla gama de condições, mais frequentemente para perda de memória e demência.

Não há evidência clínica robusta para apoiar o uso de ginkgo biloba para qualquer indicação em particular.

O Ginkgo é geralmente bem tolerado, embora relatos de casos de problemas de sangramento sugiram que ele não deve ser usado no período perioperatório ou em pacientes com distúrbios hemorrágicos conhecidos. Deve ser evitado ou usado com cautela em pacientes que recebem anticoagulantes.

Vide estudos em anexo:

- Saper RBS. Clinical use of Ginkgo biloba. Up to date 27 jul 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-ginkgo-biloba?csi=07f97d73-9e4d-4e93-bbe4e87e75ee7263&source=contentShare>. Acesso em 20 ago 2019.
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. JAMA 1997; 278:1327.
- Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; :CD003120.
- Butler M, Nelson VA, Davila H, et al. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. Ann Intern Med 2018; 168:52.
- DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300:2253.



- Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. JAMA 2009; 302:2663.
- Solomon PR, Adams F, Silver A, et al. Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:835.

DADOS DO PROPONENTE:

- **Autor(es) da solicitação (nome, cargo e lotação):**
 - Izabela Dias Brugugnolli - Médica - Central de Regulação SMS
 - Fernanda M. Martinez Perez - Médica - Coordenação Médica Atenção Primária em Saúde
- **Local:** Catanduva/SP
- **Data:** 20/08/2019
- **Assinatura do(s) autor(es) da solicitação:**



FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE ALTERAÇÃO NA RELAÇÃO MUNICIPAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS

PROPOSTA DE:

- () Inclusão
- (X) Exclusão
- () Substituição

DESCRIÇÃO DO PRODUTO:

- **Nome Genérico (DCB ou DCI):** cloridrato de metoclopramida
- **Forma Farmacêutica:** solução oral / comprimido
- **Concentração:** 4mg/ml / 10mg
- **Consta da última edição da Rename?** () SIM (X) NÃO

DADOS FARMACOLÓGICOS*:

- **Grupo(s) Farmacológico(s) (ATC):** Cloridrato de metoclopramida é um produto de síntese original dotado de características químicas farmacológicas e terapêuticas peculiares; sua substância ativa metoclopramida é quimicamente o cloridrato de (N-dietilaminoetil)-2-metoxi-4-amino-5-cloro-benzamida. A metoclopramida, antagonista da dopamina, estimula a motilidade muscular lisa do trato gastrointestinal superior, sem estimular as secreções gástrica, biliar e pancreática. Seu mecanismo de ação é desconhecido, parecendo sensibilizar os tecidos para a atividade da acetilcolina. O efeito da metoclopramida na motilidade não é dependente da inervação vagal intacta, porém, pode ser abolido pelas drogas anticolinérgicas. A metoclopramida aumenta o tônus e amplitude das contrações gástricas (especialmente antral), relaxa o esfíncter pilórico, duodeno e jejuno, resultando no esvaziamento gástrico e no trânsito intestinal acelerados. Aumenta o tônus de repouso do esfíncter esofágico inferior.

A droga sofre metabolismo hepático insignificante, exceto para conjugação simples. Seu uso seguro tem sido descrito em pacientes com doença hepática avançada com função renal normal. Após a dose oral, o pico plasmático é alcançado em 30 a 60 minutos. A sua excreção é feita principalmente pela urina e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 3 horas.

- **Contra-indicações, precauções e toxicidade relacionadas ao uso deste medicamento:**

- **Contraindicações:**

- em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade a metoclopramida ou a qualquer componente da fórmula;



- em que a estimulação da motilidade gastrointestinal seja perigosa, como por exemplo, na presença de hemorragia gastrointestinal, obstrução mecânica ou perfuração gastrointestinal;
 - em pacientes epilépticos ou que estejam recebendo outros fármacos que possam causar reações extrapiramidais, uma vez que a frequência e intensidade destas reações podem ser aumentadas;
 - em pacientes com feocromocitoma suspeita ou confirmada, pois pode desencadear crise hipertensiva, devido à provável liberação de catecolaminas do tumor. Esta crise hipertensiva pode ser controlada com fentolamina;
 - em pacientes com histórico de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou metoclopramida;
 - m combinação com levodopa ou agonistas dopaminérgicos devido a um antagonismo mútuo;
 - doença de Parkinson;
 - histórico conhecido de metemoglobinemia com metoclopramida ou deficiência de NADH citocromo b5 redutase.
- **Precauções:** O tratamento com cloridrato de metoclopramida não deve exceder 3 meses devido ao risco de discinesia tardia. Respeite o intervalo de tempo de ao menos 6 horas, especificado no item posologia, entre cada administração de cloridrato de metoclopramida, mesmo em casos de vômito e rejeição da dose, de forma a evitar superdose. A metoclopramida não é recomendada em pacientes epilépticos, visto que as benzamidas podem diminuir o limiar epiléptico. Como com neurolépticos, pode ocorrer Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) caracterizada por hipertermia, distúrbios extrapiramidais, instabilidade nervosa autonômica e elevação de CPK. Portanto, deve-se ter cautela se ocorrer febre, um dos sintomas da SNM, e a administração de cloridrato de metoclopramida deve ser interrompida se houver suspeita da SNM. Pacientes sob terapia prolongada devem ser reavaliados periodicamente.
- **Efeitos adversos mais comuns:**
- Podem ocorrer sintomas extrapiramidais, particularmente em crianças e adultos jovens e/ou quando são administradas altas doses, essas reações são completamente revertidas após a interrupção do tratamento. Um tratamento sintomático pode ser necessário (benzodiazepinas em crianças e/ou fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos em adultos). Na maioria dos casos, consistem de sensação de inquietude; ocasionalmente podem ocorrer movimentos involuntários dos membros e da face; raramente se observa torcicolo, crises oculógiras, protrusão rítmica da língua, fala do tipo bulbar ou trismo. o Cloridrato de metoclopramida gotas contêm metabissulfito de sódio, o qual pode desencadear reações do tipo alérgico incluindo choque anafilático e de risco à vida ou crises asmáticas menos severas em pacientes suscetíveis. A prevalência da sensibilidade ao sulfito na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa, sendo mais freqüente em pacientes asmáticos do que em não-asmáticos. Em pacientes com deficiência hepática ou renal é recomendada diminuição da dose. Pode ocorrer metemoglobinemia, relacionada a deficiência na NADH citocromo b5 redutase. Nesses casos a metoclopramida deve ser imediatamente e permanentemente suspensa e adotadas medidas



apropriadas. A metoclopramida pode induzir Torsade de Pointes, portanto, recomenda-se cautela em pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para prolongamento do intervalo QT, isto é:

- desequilíbrio eletrolítico não corrigido (por exemplo, hipocalcemia e hipomagnesemia);
- síndrome do intervalo QT longo;
- bradicardia (uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT por exemplo, antiarrítmicos Classes IA e III, antidepressivos tricíclicos, macrolídeos, antipsicóticos).

JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO:

- **Solicitações de Exclusão:**

- **Extensão do uso (dados epidemiológicos):**
- **Dose diária:** 50 gotas, 3 vezes ao dia, via oral, 10 minutos antes das refeições ou 1 comprimido, 3 vezes ao dia, via oral, 10 minutos antes das refeições.
- **Duração do tratamento:** período da doença.

O medicamento proposto pode ser comparado com outros produtos do mesmo grupo ou classe terapêutica constante da Rename?

() SIM (X) NÃO Se sim, qual(is)?

Resumo das evidências clínicas e/ou econômicas que justifiquem a solicitação (eficácia, efeitos colaterais, contra-indicações, precauções, toxicidade, custo/benefício, custo médio do tratamento, etc.), com as referências bibliográficas*: apesar da metoclopramida ser a terapia de primeira linha para gastroparesia a incidência dos mais diversos efeitos colaterais desencorajam a prescrição da droga, está aprovada pela “*Food and Drug Administration*” (FDA) dos Estados Unidos para tratamento de gastroparesia por período não superior a 12 semanas, a menos que os pacientes tenham um benefício terapêutico que supere os riscos. Os efeitos colaterais associados à metoclopramida incluem efeitos centrais de ansiedade, inquietação e depressão, hiperprolactinemia e prolongamento do intervalo QT. Os efeitos colaterais extrapiramidais, incluindo distonia em 0,2% dos pacientes e discinesia tardia em 1% dos pacientes, levaram a uma advertência de caixa preta. Em um estudo observacional que incluiu 479 relatos de efeitos colaterais extrapiramidais associados à metoclopramida, enquanto distonias agudas foram mais prováveis em crianças e adultos jovens e em mulheres, as reações parkinsonianas foram mais prováveis em adultos mais velhos.

Vide estudos em anexo:

Camilleri M. Treatment of gastroparesis. Up to date 21 fev 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gastroparesis?csi=0eae0a1b-ea69-4c8b-8acc-5c1eedf4c2e7 &source=contentShare>. Acesso em 20 ago 2019.



PREFEITURA DE
CATANDUVA

SECRETARIA DE SAÚDE

DADOS DO PROPONENTE:

- **Autor(es) da solicitação (nome, cargo e lotação):**
 - Izabela Dias Brugugnolli - Médica - Central de Regulação SMS
 - Fernanda M. Martinez Perez - Médica - Coordenação Médica Atenção Primária em Saúde
- **Local:** Catanduva/SP
- **Data:** 08/08/2019
- **Assinatura do(s) autor(es) da solicitação:**