

***Hedera helix* L.: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas**

Hedera helix L.: a review of recent studies on its pharmacological properties

 DOI: 10.55892/jrg.v6i13.849

 ARK: 57118/JRG.v6i13.849

Recebido: 28/09/2023 | Aceito: 04/12/2023 | Publicado: 05/12/2023

Gabriel Maia Menezes

 <https://orcid.org/0000-0002-2709-6343>

 <http://lattes.cnpq.br/5495043127100078>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: gabrielmaia_2013@alu.ufc.br

Laisa Graziely Araújo Magalhães

 <https://orcid.org/0000-0002-2705-8486>

 <http://lattes.cnpq.br/6804130021654200>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: laisagaraujo@gmail.com

Gisele Sousa Sales Andrade

 <https://orcid.org/0009-0007-3307-3862>

 <https://lattes.cnpq.br/7685037731006241>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: giseleandrade078@gmail.com

Ingrid Silva Julião

 <https://orcid.org/0000-0002-6728-9342>

 <http://lattes.cnpq.br/3605431462072456>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: ingrsjul@alu.ufc.br

Ana Júlia Lopes de Brito

 <https://orcid.org/0009-0007-0490-1868>

 <http://lattes.cnpq.br/5161416950390279>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: julialopesb@alu.ufc.br

Mary Anne Medeiros Bandeira

 <https://orcid.org/0000-0003-0550-8308>

 <http://lattes.cnpq.br/6291887019034026>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: mambandeira@yahoo.com.br

Raquel Bastos Vasconcelos

 <https://orcid.org/0000-0002-3847-694X>

 <http://lattes.cnpq.br/0306156851320406>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: raquelbastosvasconcelos@hotmail.com

Igor Lima Soares

 <https://orcid.org/0000-0003-0082-2891>

 <http://lattes.cnpq.br/3679739459003212>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: igorlima.ti@gmail.com

Maria Erivanda Castelo Meireles

 <https://orcid.org/0000-0001-7902-7369>

 <http://lattes.cnpq.br/4166064971827120>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: erivandameireles@hotmail.com

Willams Alves da Silva

 <https://orcid.org/0000-0002-4603-3049>

 <http://lattes.cnpq.br/3730244283986360>

Universidade Federal do Ceará, CE, Brasil

E-mail: willams_alves@hotmail.com



Resumo

Objetivo: Buscar na literatura quais evidências científicas recentes corroboram para as propriedades farmacológicas da *H. helix* L. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE e SciVerse Scopus. O intervalo temporal escolhido abrangeu de 2013 a 2023. **Resultados:** Um total de 40 artigos foram encontrados na base de dados BVS, 27 na Scopus e 8 na Embase. Diante dos critérios de inclusão e exclusão, que responderam à questão norteadora, foram selecionados 13 artigos para análise integral. O uso do extrato da *H. helix*, como medicamento fitoterápico, é reconhecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) pela RE Nº 4.287, de 23 de setembro de 2011, e este uso terapêutico como agente expectorante e antitussígeno é validado cientificamente por publicações científicas. Dentre as atividades farmacológicas comprovadas, destacam-se: expectorante,

antitussígena, anticancerígena, anti-inflamatória, antioxidante, antiangiogênicas, neuroprotetora e antiúlcera preventivo. **Considerações finais:** Diante da importância terapêutica da *H. helix* como uma planta medicinal promissora com ampla gama de atividades farmacológicas, podendo ser utilizada em diversas aplicações médicas devido à sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: *Hedera helix*. Hedera. Fitoterapia.

Abstract

Objective: To search the literature for recent scientific evidence corroborating the pharmacological properties of *H. helix* L. **Method:** This is an integrative literature review. Searches were carried out in the electronic databases: Virtual Health Library (VHL), EMBASE and SciVerse Scopus. The time interval chosen covered 2013 to 2023. **Results:** A total of 40 articles were found in the VHL database, 27 in Scopus and 8 in Embase. Given the inclusion and exclusion criteria, which answered the guiding question, 13 articles were selected for full analysis. The use of *H. helix* extract as a herbal medicine is recognised by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) under RE No. 4,287 of 23 September 2011, and this therapeutic use as an expectorant and antitussive agent is scientifically validated by scientific publications. Its proven pharmacological activities include: expectorant, antitussive, anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, antiangiogenic, neuroprotective and anti-ulcer preventive. **Final considerations:** In view of the therapeutic importance of *H. helix* as a promising medicinal plant with a wide range of pharmacological activities, it can be used in various medical applications due to its efficacy and safety.

Keywords: *Hedera helix*. Hedera. Phytotherapy.

1. Introdução

Plantas medicinais podem ser caracterizadas como espécies vegetais que possuem substâncias com ação terapêutica (Bortoluzzi; Schmitt; Mazur, 2020). O uso tradicional é baseado em informações transmitidas entre gerações, fundamentada, sobretudo, em crenças e cultura popular (Ni *et al.*, 2021). Civilizações remotas já sabiam que algumas plantas continham princípios ativos com poder curativo no combate às doenças (Shakya, 2016). Sendo assim, o uso de plantas medicinais remonta ao início da história humana (Jamshidi-Kia; Lorigooini; Amini-Khoei, 2017) e constitui, muitas vezes, o único recurso terapêutico disponível. Para a continuidade desse princípio, usam-se inúmeros estudos etnobotânicos e químico-farmacológicos como ferramentas de resgate e registro da flora medicinal (Maver *et al.*, 2015).

A *Hedera helix*, popularmente chamada, no Brasil, por Hera, é uma planta trepadeira do gênero *Hedera*, família Araliaceae, nativa da Europa Central e Ocidental. As suas folhas são de várias formas (triangular-ovadas ou rins), na cor verde escuro brilhante, com veias claras, ramos floríferos e de forma rombóide-lanceolada com flores pequenas esverdeadas. Já os frutos em forma de bagas pretas, cerca de 6 mm de diâmetro, providos de polpa succulenta (Vercruysse *et al.*, 2023).

O emprego medicinal de *H. Helix* baseia-se tanto nas folhas quanto nos frutos, uma vez que possuem uma série de compostos secundários, como taninos, terpenóides, glicosídeos, fenóis, alcalóides, flavonóides e saponinas. Devido a sua riqueza fitoquímica, a espécie supracitada pode ser usada por via tópica, inalatória e oral (HUANG, 2023), com base em propriedades anti-inflamatórias, analgésicas,

broncodilatadoras, expectorantes, anticancerígenas, antimicrobianas, anticoagulantes, antiartríticas e relaxantes (Vercruysse *et al.*, 2023).

Evidências científicas sobre *H. helix* demonstram que, dentro de seu metabolismo secundário complexo, as saponinas se destacam no que diz respeito às propriedades biológicas exercidas pela erva (Al-Snafi *et al.*, 2018 Barnes *et al.*, 2020). O efeito antitussígeno da *H. helix* é especialmente atribuído à α -hederina, a qual age sobre os receptores β_2 e tem a capacidade de ocasionar broncodilatação (Song *et al.*, 2015; Khan *et al.*, 2020). Ademais, a mesma substância foi apontada, em outros trabalhos, como antioxidante, anti-inflamatória e antibacteriana (Pop *et al.*, 2017; Khan *et al.*, 2020; Akhlaghi *et al.*, 2022). Adicionalmente, o hederacosídeo-c, apresenta ação antitumoral, antioxidante e antibacteriano (Akhlaghi *et al.*, 2022).

Quanto aos flavonoides presentes na espécie, como a rutina, sugere-se que haja relação com a analgesia, enquanto especificamente à quercetina e à isoquercetina são atribuídos os efeitos hipoglicemiantes, junto com a presença de hederagenina e alguns elementos-traço (Crômio, Manganês e Zinco) (Hong *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2015; Dehghan *et al.*, 2020; Khan *et al.* 2020).

Diante disso, pode-se entender que as pesquisas acerca de aspectos farmacológicos da *H. helix* se mostram promissoras. Entretanto, nenhuma revisão integrativa que abordasse o tema foi conduzida nos últimos cinco anos. Assim, considerando o uso crescente da fitoterapia em afecções importantes, as variadas propriedades terapêuticas da espécie em foco e a lacuna presente no conhecimento científico, este estudo tem como objetivo buscar na literatura que evidências científicas recentes corroboram propriedades farmacológicas da *H. helix* L.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (Mendes; Silveira; Galvão, 2008). A revisão integrativa obedeceu às seguintes etapas: a) identificação do tema e formulação da questão da pesquisa; b) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; c) coleta dos dados que serão extraídos dos estudos; d) análise crítica dos estudos selecionados; e) interpretação dos resultados; f) apresentação da síntese estabelecida e revisão dos conteúdos (Mendes; Silveira; Galvão, 2008). Obedecendo à primeira etapa, elaborou-se a questão norteadora: Quais evidências científicas recentes que corroboram para as propriedades farmacológicas da *H. helix* L.?

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), EMBASE e SciVerse Scopus, com o emprego do termo principal e dos alternativos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para construir a seguinte estratégia de busca: (“Hedera” OR “English Ivy” OR “*Hedera helix*” OR “*Hedera helix*” OR “*Hedera helix* (Homeopathy)” OR “Hederas” OR “helix, Hedera” OR “Ivy, English”) AND (“Phytotherapy” OR “Herb Therapy” OR “Herbal Therapy”)

Os critérios de inclusão foram: publicações que abordassem as propriedades farmacológicas das *H. helix* L.; texto disponível na íntegra; intervalo temporal de 2013 a 2023; ensaios *in vivo* e/ou *in vitro*; ensaios clínicos randomizados e/ou estudos observacionais que respondessem à questão norteadora do estudo. Foram excluídos artigos duplicados e revisões de literatura, bem como artigos completos indisponíveis.

Os principais dados das publicações foram tabulados considerando nomes dos autores, ano de publicação, título, população/intervenção, principais resultados e conclusão. Em seguida, realizou-se análise crítico-reflexiva das produções, e síntese das evidências relevantes que subsidiassem a questão de pesquisa.

3. Resultados e Discussão

Um total de 40 artigos foi recuperado na base de dados BVS, 27 na Scopus e 8 na Embase. Diante dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 13 artigos para análise.

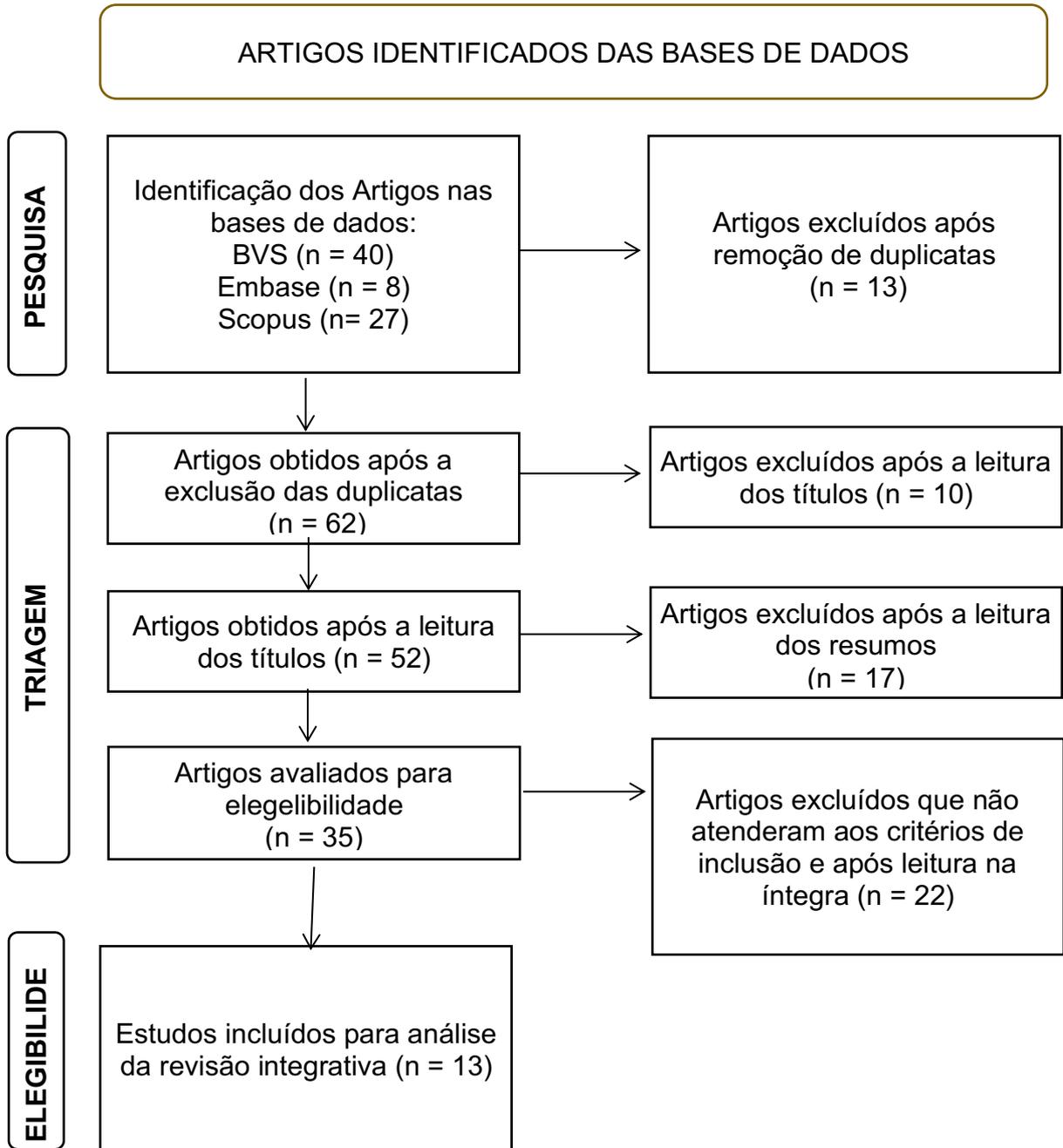


Figura 1. Seleção dos artigos científicos a partir da busca nas bases de dados.
Fonte: Dados da pesquisa (2023).

O Quadro 1 apresenta uma síntese dos estudos selecionados com os nomes dos autores (ano), título, população/intervenção, principais resultados e conclusão.

Quadro 1. Descrição da análise dos artigos quanto aos autores (ano), título, população/intervenção, principais resultados e conclusão.

Autores (ano)	Título	População/Intervenção	Principais resultados	Conclusão
Akhlaghi, <i>et al.</i> , (2022).	Synthesis and characterization of smart stimuli-responsive herbal drug-encapsulated nanioniosome particles for efficient treatment of breast cancer	As linhagens celulares MCF-7 e BT-474 foram utilizadas como células de câncer de mama; a linhagem MCF-10A foi utilizada como células mamárias normais; a linhagem celular fibroblástica do prepúcio humano (HFF) foi utilizada como células normais e grupo controle. Assim, com a preparação dos nanioniosomas contendo extrato de <i>H. helix</i> (Nio-HHE) e nanioniosomas de Extrato de <i>Glycyrrhiza glabra</i> (Nio-GGE) e sua caracterização físico-química, foram feitos os ensaios de captação celular, ensaio de citotoxicidade, ensaio de expressão gênica e western blot. Os ensaios foram feitos em triplicata	A nanopartícula apresentou eficiência na entrega do medicamento às células cancerígenas. Além disso, os resultados demonstraram a não toxicidade dos nanossistemas sintetizados em células normais, bem como não apresentam efeitos colaterais. Ademais, o efeito do Nio-HHE em comparação com o Nio-GGE na expressão destas proteínas nas células tratadas é significativamente maior, o que indica que o Nio-HHE apresenta um maior potencial no tratamento do câncer da mama.	Os nanioniosomas produzidos, além de penetrar com sucesso nas células, são capazes de diferenciar as células normais das cancerígenas, exercendo seu efeito de toxicidade nestas células e prevenindo efeitos colaterais indesejados.
Cheng <i>et al.</i> , (2014).	The anticancer effect and mechanism of α -hederin on breast cancer cells	O estudo utilizou duas linhagens de câncer de mama humano, MCF-7 e MDA-MB-231. Essa células foram tratadas com α -hederin por diferentes tempos, e avaliados em diferentes testes, como: viabilidade celular (Tempo de tratamento: 24, 48 e 72 horas), usando o ensaio MTT;	Após incubação com 2 μ g/mL de α -hederina por 24 h, a taxa de apoptose precoce das células MCF-7 e MDA-MB-231 aumentou significativamente até 25,6 e 17,0%, respectivamente. Além disso, após a aplicação a fluorescência de JC-1 mudou de vermelho-laranja	A α -hederina inibiu efetivamente o crescimento e induziu a apoptose de células de câncer de mama (MCF-7 e MDA-MB-231). Reduziu o potencial de membrana mitocondrial e diminuiu as expressões mitocondriais de Apaf-1 e

		<p>apoptose (Tempo de tratamento: 24 horas), com ensaio de TUNEL; atividade das caspases-3 e -9 (Tempo de tratamento: 24 horas), utilizando ensaios de atividade de caspase; potencial de membrana mitocondrial (Tempo de tratamento: 6, 12 e 24 horas), com o uso do ensaio JC-1; e expressão de proteínas apoptóticas (Tempo de tratamento: 24 horas), empregando o método Western blotting.</p>	<p>para amarelo esverdeado, o que indicou a despolarização do potencial de membrana mitocondrial. Por fim, a atividade da caspase-3 e caspase-9 aumentou nas células MCF-7 e MDA-MB-231 e o DRβ-H diminuiu ambas as expressões mitocondriais de Apaf-1 e citocromo c de uma maneira dependente do tempo.</p>	<p>citocromo c das células. Além disso, aumentou notavelmente a atividade da caspase-3 e da caspase-9 nas células do câncer de mama.</p>
<p>Dehgh <i>et al.</i>, (2020).</p>	<p>Comparison of the effect of topical <i>H. helix</i> extract gel to diclofenac gel in the treatment of knee osteoarthritis</p>	<p>O estudo foi realizado com 150 pacientes com osteoartrite do joelho, dividindo aleatoriamente em três grupos de tratamento: grupo A (gel de extrato de <i>H. helix</i>), grupo B (gel de diclofenaco) e grupo C (cápsulas de celecoxib). O período de tratamento foi de 28 dias, com isso, para medir a eficácia, nos dias 7, 14, 21, 28, foram realizadas avaliações.</p>	<p>A redução da dor foi significativamente mais pronunciada no grupo do gel de <i>H. helix</i> 1%, que no grupo placebo (P = 0,021), mas não significativamente diferente da redução da dor no grupo diclofenaco gel (P = 0,416). Ambos os géis também reduziram significativamente a rigidez matinal, a rigidez diurna e a função física em comparação ao grupo placebo (P <0,05), contudo, embora a redução desses sintomas tenha sido maior no grupo do gel de <i>H. helix</i> 1%, a diferença para o grupo do gel diclofenaco não foi estatisticamente significativa (P > 0,05).</p>	<p>O gel de <i>H. helix</i> exibiu efeitos semelhantes aos do gel diclofenaco na melhora dos sintomas da osteoartrite do joelho. Portanto, esta planta é recomendada como um agente terapêutico natural e uma suplementação ideal de medicamentos químicos para reduzir a dor, rigidez matinal e rigidez diurna, bem como para melhorar a função física em pacientes com osteoartrite de joelho.</p>

<p>Hong <i>et al.</i>, (2015).</p>	<p>Coadministration of <i>H. helix</i> L. Extract enabled mice to overcome insufficient protection against influenza A/PR/8 virus infection under suboptimal treatment with oseltamivir</p>	<p>Utilizado extrato etanólico, o qual foi identificado os compostos presentes com CLAE/EM. Foi avaliado a atividade antiviral do extrato em células A549 infectadas com o vírus influenza PR8, com o uso de diferentes concentrações do extrato. No estudo <i>in vivo</i>, com ratos idade compreendida entre 6/7 semanas, que foram infectados com PR8 e tratados com oseltamivir, extrato da planta ou uma combinação dos dois tratamentos por via intranasal, utilizou-se a avaliação da carga viral, da inflamação pulmonar e da sobrevivência para determinar eficácia do tratamento. Ademais, realizaram análises histológicas e imuno-histoquímicas para estimar a inflamação pulmonar e a expressão de citocinas pró-inflamatórias nos pulmões dos animais.</p>	<p>O extrato de hera e seus compostos, particularmente a hedra saponina F, reduziram significativamente o efeito citopático em células A549 infectadas com PR8 na presença de oseltamivir.</p>	<p>Percebeu-se que a coadministração da fração do extrato de Hera com oseltamivir reduziu a inflamação de células infectadas por PR8 em camundongos, e a fração de Hera, quando incluída com hedrasaponina F, aumenta a proteção contra a infecção por PR8.</p>
<p>Khan <i>et al.</i>, (2020).</p>	<p>Evaluation of Acute and Chronic Antidiabetic Activity of Ivy (<i>H. helix</i>) Aqueous Leaf Extract in Rat Model.</p>	<p>40 ratos normoglicêmicos passaram por processo de aquisição hiperglicemia por meio da administração intraperitoneal de aloxano monoidratado na dose de 150mg/kg, variando por peso corporal. Os que obtiveram a glicose acima de 250mg/dl</p>	<p>A Hera produziu declínio altamente significativo nos níveis de glicemia de jejum e pós-prandial em comparação com o grupo controle diabético e o grupo padrão, respectivamente. O extrato aquoso de <i>H. helix</i> a 500mg/kg após a administração por 15, 30, 45 e 60 s</p>	<p>Constatou-se a maior propriedade protetora da <i>H. helix</i> contra a diabetes, por meio de estudos histopatológicos em órgãos vitais, em relação ao método de aloxana.</p>

		<p>foram selecionados para o estudo para observar o efeito da hederera no potencial de controle diabético, utilizou-se a dose de 500mg/kg e 650mg/kg do extrato. Os resultados foram analisados nos intervalos de 15, 30, 45, 60 e 120 minutos, a fim de detectar a atividade dos compostos da hera no jejum.</p>	<p>exibiu queda altamente significativa no nível de glicose no sangue pós-prandial. Por meio da análise obtida pôde-se confirmar a atuação da alfa-adenina e hederoganina que controlam os níveis de glicemia no sangue. Além disso, os resultados da administração crônica da hera confirmaram a alta consistência do efeito hipoglicêmico na amostra.</p>	
<p>Liu <i>et al.</i>, (2014).</p>	<p>Hederagenin from the leaves of ivy (<i>H. helix</i>) induces apoptosis in human LoVo colon cells through the mitochondrial pathway.</p>	<p>A linhagem de células de câncer colorretal humano LoVo alocadas em placas de 96 poços em uma concentração de 10 mil células/poço foram tratadas com diferentes concentrações de hederagenina por 24-48h e submetidas a testes em triplicata para avaliar a viabilidade celular, a indução de apoptose e o potencial da membrana mitocondrial.</p>	<p>A exposição das células LoVo à hederagenina diminuiu de forma significativa a viabilidade celular e aumentou o percentual de células apoptóticas em comparação ao grupo controle, com crescimento nos níveis de Espécies Reativas de Oxigênio e de enzimas apoptóticas nas amostras tratadas. Também foi observado o envolvimento mitocondrial na morte celular induzida por hederagenina.</p>	<p>Demonstrou-se que a hederagenina extraída da <i>H. helix</i> pode induzir apoptose em células LoVo utilizando a via mitocondrial. Os achados sugerem o composto como candidato promissor para prevenção e tratamento do câncer colorretal humano.</p>
<p>Mulkijany <i>et al.</i>, (2013).</p>	<p>Ivy water extracts as gastric ulcer preventive agents</p>	<p>Utilizados ratos brancos albinos machos (n=12) e fêmeas (n=12) com um peso de 25-30 g, que a úlcera foi induzida por etanol nos roedores. Dois grupos de tratamento</p>	<p>Os danos causados na mucosa pelo etanol absoluto administrado, como as lesões grosseiras marcantes da mucosa, incluindo longas estrias de</p>	<p>Os dois extratos (<i>H. helix</i> e <i>H. colchica</i>) avaliados obtiveram sucesso na proteção quanto ao dano causado pelo etanol absoluto na mucosa, mas o</p>

		<p>receberam extratos aquosos de <i>H. helix</i> e <i>H. colchica</i> (HHWE e HCWE) na dose de 300 mg/kg por via intraperitoneal uma hora antes da indução da ulceração gástrica, e um grupo de controlo recebeu água destilada (10 mL/kg). Depois de uma hora, foram mortos por overdose de clorofórmio. Removidos seus estômagos e analisados através de imagens digitais por dois peritos separadamente e obtido o índice macroscópico de úlceras através de escala semiquantitativa: Ausência de lesões; lesões petequiais únicas; lesões petequiais múltiplas ou estrias hemorrágicas; estrias hemorrágicas longitudinais curtas; estrias hemorrágicas longitudinais confluentes. Por fim, foi calculada a razão de cura macroscópica foi calculada com uso de uma fórmula.</p>	<p>hemorragia e as lesões petequiais e a extensão da úlcera, foram diminuídas com o extrato da <i>H. helix</i>. Ademais, foi realizada a comparação da proteção entre o extrato da <i>H. helix</i> e da <i>H. colchica</i>, que está apresentou uma proteção superior.</p>	<p>extrato realizado com a <i>H. colchica</i> demonstrou maior proteção.</p>
<p>Olszanecka-Glinianowicz <i>et al.</i>, (2020).</p>	<p>The herbal medicine containing of ivy leaf dry extract in the treatment of productive cough in children.</p>	<p>O trabalho é um estudo multicêntrico observacional, o qual foi realizado em muitos centros da Polônia com 5152 crianças com variação de idade entre 2-12 anos. Foi realizado em duas visitas, na primeira, o responsável pelo paciente foi solicitado a incluir a criança tratada com o medicamento</p>	<p>Durante a observação, a porcentagem de tosse em crianças afetadas, sendo elas: intensa, muito comum, noturna e em atividades diárias, diminuiu significativamente .</p>	<p>Comprovou-se que o uso do fitoterápico contendo extrato seco de folhas de Hera, sendo administrado duas vezes ao dia, configura-se como uma boa alternativa para a terapia no tratamento da tosse produtiva em crianças.</p>

		herbal xarope Hedussin® (Phytopharm Kleřka SA) contendo extrato seco de folha de hera em uma concentração 8,25 mg/1 mL (solvente de extração: etanol 30% m/m), administrado duas ou quatro vezes ao dia, enquanto, na segunda visita, foi avaliado a gravidade da tosse e a satisfação do responsável pela criança com o uso da preparação contendo extrato.		
Savović <i>et al.</i> , (2019).	The influence of standardized dry ivy leaf extract on the proportion of nasal secretion after post-septoplasty nasal packing removal	O estudo contou com 70 pacientes submetidos a septoplastia com aplicação de tamponamento nasal, os quais foram divididos em dois grupos: grupo 1 recebeu Xarope Prospan® (7 mg da planta), com uso de 15 mL por dia administrado de forma oral após a remoção do tampão nasal e lavagem nasal, enquanto o grupo 2, recebeu apenas lavagem nasal. Além disso, foi aferida a quantidade secreção, que ia de zero a quatro, indicando ausência de secreção (zero) e secreção consistente (quatro).	Após remoção do tamponamento nasal, no sexto dia de pós-operatório, o grupo da intervenção (xarope e lavagem nasal) não desenvolveu infecção local nem teve necessidade de antibioticoterapia, enquanto 14,29% do grupo controle (somente lavagem nasal) apresentou sinais de infecção local e precisou de antibióticos (diferença estatisticamente relevante).	Constatou-se que o uso do xarope de folha de Hera seca após a septoplastia com tamponamento nasal em adição o lavagem nasal diminui consideravelmente e a quantidade de secreção nasal e a possibilidade de ocorrência de infecção local, que por sua vez reduz a demanda por antibióticos.
Schaefer <i>et al.</i> , (2016).	A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the	Os pacientes (181) com tosse produtiva foram divididos em dois grupos: um recebeu o tratamento ativo (contendo 35 mg de extrato seco de folhas de Hera EA	O grupo que recebeu o extrato seco de folhas da <i>H. helix</i> , contendo 35 mg em 5 mL do solvente de extração (etanol 30 % (m/m)), durante as visitas realizadas,	Com isso, foi visto que o tratamento dos pacientes com tosse aguda a partir do extrato da Hedera, com a concentração descrita, é uma alternativa eficaz com uma boa

	treatment of adults with acute cough.	575®), e o outro placebo.	mostraram melhoras nas estáticas e na clínica quanto a gravidade da tosse e dos sintomas característicos à tosse e à bronquite em comparação ao grupo placebo.	tolerabilidade e, assim, mostra-se como uma alternativa aos medicamentos químicos para a tosse para adultos. Ademais, o efeito terapêutico foi detectado no prazo de 48 horas depois da primeira dose do medicamento.
Shokry <i>et al.</i> , (2022).	Anti-arthritic activity of the flavonoids fraction of ivy leaves (<i>H. helix</i>) standardized extract in adjuvant induced arthritis model in rats in relation to its metabolite profile using LC/MS	Os testes foram realizados por meio de injeção na pata traseira dos ratos. Ao todo foram necessários 70 ratos para o experimento, os quais foram subdivididos em grupos de 10 para explorar a atividade de TIE-E, Sap-F e Flav-F, além do grupo controle. A artrite foi induzida por meio da injeção de 0,5ml de CFA a 10mg/ml, a fim de observar relação com a atividade antioxidante, dentre outras categorias, como anti-inflamatórias e antiangiogênicas. Os resultados da atividade antiartrítica <i>in vitro</i> mostraram que o TIE-E (200mg/kg) teve papel na desnaturação das proteínas e estabilização da membrana, resposta essa que é antagonizada por enzimas antioxidantes.	O TIE-E obtido por meio do extrato da Hera e marcado usando cromatografia líquida LC/MS, apresentou atividade redutora de oxidação nos ossos, músculos e cartilagens dos ratos testados, além da liberação de histamina e inibição da tripsinase observada pelo estudo <i>in vitro</i> .	Indicou-se eficácia por meio de funções antioxidantes, anti-inflamatórias e antiangiogênicas, bem como redução de biomarcadores reumatóides, cartilagem e enzimas de degradação óssea, na artrite produzida por CFA. Entretanto, os flavonóides foram descobertos e documentados através de LC/MS, dando uma base sólida para a sua ação anti-artrite.

<p>Song <i>et al.</i>, (2015).</p>	<p>Expectorant and antitussive effect of <i>H. helix</i> and <i>Rhizoma coptidis</i> extracts mixture</p>	<p>Cada extrato (etanólico) de produto natural foi administrado por via gástrica em 16 ratos machos com oito semanas de idade e 16 porquinhos-da-índia machos Hartley com seis semanas de idade. No ensaio expectorante com os ratos, após a administração dos extratos, foi-se injetada a solução de vermelho de fenol a 2,5% intraperitonealmente. A traqueia foi dissecada e a densidade óptica foi medida a 546 nm usando um leitor de microplacas. No ensaio antitussígeno com os porquinhos-da-índia, 60 minutos após a administração dos extratos, os animais foram expostos a uma solução nebulizada de ácido cítrico 0,2 M por 10 minutos e, posteriormente, cada animal foi colocado em uma câmara de vidro e o número de tosse foi contado durante 15 minutos.</p>	<p>No ensaio expectorante e antitussígeno, uma mistura de extratos de <i>H. helix</i> e <i>Rhizoma coptidis</i> em uma concentração de 1:1 (200mg/kg) aumentou significativamente a secreção de vermelho de fenol de maneira dose-dependente, sendo maior do que no uso dos extratos de forma individual. Dessa maneira, foi visto que, na dose de 200 mg/kg, uma proporção de 3:1 de <i>H. helix</i> para <i>Rhizoma coptidis</i> mostrou um efeito expectorante máximo e foi estatisticamente significativamente mais potente que o controle positivo</p>	<p>A mistura dos extratos de <i>H. helix</i> e <i>Rhizoma coptidis</i> obteve bons efeitos expectorantes e antitússicos, sendo sua proporção ideal de mistura de 3:1 de <i>H. helix</i> e <i>Rhizoma coptidis</i></p>
<p>Wu <i>et al.</i>, (2017).</p>	<p>Hederagenin and α-hederin promote degradation of proteins in neurodegenerative diseases and improve motor deficits in MPTP-mice.</p>	<p>As Células PC-12 foram transfectadas com proteína inflourescente verde (GFP)-LC3 e com plasmídeos GFP-HTT 74 usando o reagente lipofectamina Plus LTX. Foram realizados testes em camundongos C57BL/6 administrando frações da hederá helix na proporção</p>	<p>Todas as frações hidrolisadas possuem efeito autofágico significativo, mas a que se destaca é a fração de etilacetato. A hederagenina e o α-hederina aumentam o nível de CL3-II em células PC-12 induzindo a autofagia e a degradação de</p>	<p>Tanto a hederagenina quanto o α-hederina são indutores autofágicos da <i>H. helix</i> e atuam facilitando a degradação de proteínas mutantes huntingtina e α-syn. Além disso, o modelo injetado de neurotoxina (MPTP) em</p>

		de 1:1, diariamente, aos camundongos 2 h antes da injeção de 20 mg/Kg de MPTP, depois disso os modelos foram submetidos a testes de nado.	proteínas huntingtina. Além disso, a <i>H. helix</i> (HH) mostrou uma melhora déficits motores de modelos de animais induzidos por neurotoxinas (MPTP) onde o grupo tratado com fração de etilacetato da HH apresentou uma recuperação significativa de escore de nado.	camundongos demonstrou ainda mais o potencial papel protetor da HH na neuroterapia.
--	--	---	---	---

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Atividade expectorante e antitussígena

O uso do extrato da *H. helix*, como medicamento fitoterápico, é reconhecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) pela RE Nº 4.287, de 23 de setembro de 2011, com o uso terapêutico como agente expectorante e antitussígeno, o qual foi comprovado com estudos científicos (Barnes *et al.*, 2020). A atividade farmacológica do extrato é devido às saponinas alfa-hederina e hederacosídeo C. particularmente a α -hederina, com dois mecanismo de ação: Estimulação da beta-adrenérgica pela α -hederina, com a transformação do ATP em AMPc intracelular, aumentando a produção de surfactante no epitélio pulmonar, obtendo-se a diminuição da viscosidade do muco, o que leva a uma ação secretolítica; e ação na musculatura brônquica, levando a diminuição do Ca^{2+} intracelular e posteriormente o relaxamento da musculatura (broncodilatação) (Cheng *et al.*, 2014).

Com isso, estudos recentes avaliaram as atividades citadas com pacientes. No trabalho realizado por Olszanecka-Glinianowicz *et al.*, (2020), tratou de um estudo observacional com um n=5162, avaliando efeito terapêutico com a administração duas vezes ao dia em crianças com tosse produtiva e da satisfação com o uso do xarope contendo o extrato. Ademais, Schaefer *et al.*, (2016), realizaram um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e multicêntrico, com 181 pacientes com tosse produtiva, os quais foram divididos em dois grupos, um recebeu o tratamento com o extrato (contendo 35 mg de extrato seco de folhas de hera EA 575®), e o outro placebo, utilizados três vezes ao dia.

Um estudo com pacientes entre 2 a 12 anos apresentou uma porcentagem maior de 40% de eficácia para a resolução da tosse produtiva, no entanto, dos indivíduos que continuaram com a tosse produtiva, grande maioria foi pertencente ao grupo dos indivíduos diagnosticados com bronquite. Além disso, mais de 95% dos responsáveis pelas crianças relataram estarem abertos ao uso do medicamento para resolução da tosse produtiva futuramente (Olszanecka-Glinianowicz *et al.*, 2020). Estes resultados, corroboram com os que foram obtidos por Cheng *et al.*, (2014), que avaliaram a utilização do extrato da *H. helix* por paciente com bronquite aguda e idade entre 2-10 anos, que obtiveram resultado efetivo, no entanto, aquele estudo apresenta diferencial, possuindo um número mais elevado de participantes no trabalho.

O estudo apresentado por Schaefer *et al.*, (2016), contou com mais formas de avaliação da tosse dos pacientes, expondo como aspecto primário a gravidade da tosse, e como parâmetros secundários a gravidade da tosse com a pontuação da

gravidade da bronquite e com a escala analógica visual durante o período de observação, ademais, foi feita uma avaliação global de eficácia (GEA). Como resultados, tanto no aspecto primário como no secundário avaliados pelos autores, foi visto uma eficácia superior do extrato da *H. helix*. Ademais, a tosse é geralmente autolimitada, no entanto, este sintoma pode levar ao incômodo ou atrapalhar atividades diárias, diante disso, torna-se importante o tratamento para uma resolução em menor período de tempo, o que foi visto no trabalho, uma redução dos sintomas no grupo tratado com o extrato, que aconteceu no terceiro dia, comparado ao grupo placebo, que esta diminuição foi observada no quarto dia, mostrando uma ação rápida do medicamento (Schaefer *et al.*, 2016).

Os dois estudos abordados foram multicêntricos, no trabalho realizado por Schaefer *et al.*, (2016), um dos cinco centros incluídos apresentou um efeito de centro, no qual não foi possível ver diferença em relação à eficácia do tratamento entre o extrato e o placebo. Entretanto, não foi detectado nenhum outro centro com esse acontecimento ou evento adverso que se correlaciona com o medicamento.

Outra pesquisa realizada por Song *et al.*, (2015), avaliou o potencial expectorante e antitussígeno do extrato da *H. helix* em conjunto com o extrato do *Rhizoma coptidis*, em um ensaio *in vivo*. Com isso, foi realizado um ensaio expectorante com ratos e um ensaio antitussígeno com porquinhos-da-índia. Nestes dois ensaios, foi observado uma potenciação do efeito terapêutico comparado com os extratos administrados individualmente, de forma dose-dependente. No entanto, o estudo buscou proporções diferentes para essa mistura e uma dose ideal, obtendo-se uma proporção de 3:1 do extrato da *H. helix* e do *Rhizoma coptidis* com uma dose de 200mg/kg, adquirindo efeito expectorante e antitussígeno mais potente. Essas atividades terapêuticas advindas da *H. helix* e do *Rhizoma coptidis*, provêm provavelmente dos constituintes principais destas plantas, por exemplo, a saponina e a berberina, respectivamente. Por fim, o trabalho mostra uma forma de potencializar as atividades expectorante e antitussígeno dos dois extratos, mostrando um potencial medicamento mais potente com o uso dessas plantas.

O estudo de Savović *et al.*, (2019), trata-se de um ensaio clínico, open-label e randomizado que buscou avaliar o efeito do uso oral do xarope de extrato de folhas secas de *H. helix* em adição à lavagem nasal comum na incidência de infecção de sítio cirúrgico após remoção de tampão nasal pós-septo plastia. A pesquisa teve como amostra 70 pessoas submetidas à remoção de tampão nasal no terceiro dia de pós-operatório. O grupo I corresponde aos pacientes tratados com o extrato testado, enquanto o grupo II se refere ao controle, o qual se utilizava apenas da técnica de lavagem com soro fisiológico a 0,9%, comumente indicada no ambiente clínico. Os pacientes foram avaliados no sexto dia de pós-operatório, segundo a quantidade de secreção nasal de forma subjetiva e objetiva, utilizando-se escalas de autoavaliação de sintomas e visualização por exame endoscópico local para determinar quantidade exata, bem como segundo o desenvolvimento de infecção local.

A avaliação subjetiva de secreção nasal do grupo II se mostrou significativamente maior que a do grupo I, bem como valores estatisticamente relevantes de secreção foram encontrados também em relação aos pacientes tratados com xarope de *H. helix*. Também se observou que o grupo I não mostrou sinais de infecção local, diferentemente do controle, cujo maior volume de secreção nasal criou um ambiente propício para crescimento bacteriano (Savović *et al.*, 2019). Esses resultados, além de confirmarem o potencial secretolítico da espécie já afirmado por autores supracitados (Song *et al.*, 2015; Schaefer *et al.*, 2020), também demonstram

o forte potencial do uso do xarope na prática clínico-cirúrgica. Os autores, no entanto, ressaltaram a necessidade de maiores estudos sobre a temática.

Atividade anticancerígena

Cheng *et al.*, (2014), realizaram um estudo *in vitro* no qual trataram linhagens celulares de câncer de mama com a α -hederina, uma saponina triterpenóide presente nas espécies de *H. helix*. Nos ensaios de MTT, observou-se um resultado significativo na taxa de inibição celular das células tratadas em relação ao controle. Além disso, após a incubação das células com 2 $\mu\text{g/mL}$ de α -hederina por 24 horas, houve um aumento na taxa de apoptose em até 25%, além de ser capaz de: afetar o potencial da membrana mitocondrial, aumentar a atividade da caspase-3 e caspase-9 e diminuir as expressões mitocondriais de Apaf-1 e citocromo c.

Liu *et al.*, (2014), realizaram um estudo *in vitro* no qual trataram linhagens celulares de câncer de cólon humano LoVo com hederagina, derivado do ácido oleanólico das folhas de *H. helix*. No ensaio MTT, após a exposição das células LoVo à hederagenina, houve uma diminuição na viabilidade celular significativa, após o tratamento com concentrações de 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 e 4,0 μM por 24 e 48 horas, de forma respectiva. Além disso, a hederagina foi capaz de: induzir a apoptose; aumentar os níveis de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), que afeta o potencial de membrana mitocondrial; aumentar o nível de mRNA de Bax; diminuir o nível de mRNA de Bcl-2, Bcl-xL e Survivina em células LoVo; modular a via das famílias Bcl e caspases; e aumentar a atividade de lactato desidrogenase (LDH).

Esses resultados são similares ao estudo de Cheng *et al.*, (2014), que realizaram um estudo *in vitro* com linhagem de células de câncer de cabeça e pescoço e avaliaram a ação da hederagenina em casos de quimioterapia resistente à cisplatina. Apesar de a redução da viabilidade celular se dar em maiores concentrações que as encontradas no estudo anterior (20 μM para 50% de redução até 80 μM para 90% de redução em 72h), o efeito da hederagenina na cultura de células permaneceu dependente da dosagem e do tempo de exposição. Além disso, pôde-se novamente demonstrar seu potencial de aumentar ERO e de causar apoptose pela via intrínseca ou mitocondrial, como será visto a seguir, a qual se mostra importante no controle da proliferação celular em demasia.

A apoptose é essencial no controle do dano celular, e existem duas vias que podem induzi-la: a via extrínseca, sinalizada pelo receptor de morte Fas, que se combina com o Fas-L, gerando um complexo de morte; e a via intrínseca, que ocorre quando a célula detecta estímulos como um dano ao DNA, fazendo com que a membrana mitocondrial libere o citocromo c, que, por sua vez, desencadeia a cascata de sinalização caspase-9/3, gerando a apoptose. A família Bcl-2 é importante na apoptose celular devido à sua capacidade de preservação da membrana mitocondrial, promovendo a sobrevivência celular (Cheng *et al.*, 2014).

Já o LDH é uma enzima glicolítica presente no citoplasma que, quando ocorre dano celular, é liberada no meio extracelular. Dessa forma, sua concentração extracelular está relacionada com a gravidade do dano celular. Assim, o aumento do LDH promovido pela hederagina indica seu efeito lesivo nas células de câncer humano LoVo (Akhlaghi, *et al.*, 2022).

Atividade anti-inflamatória

Acerca das propriedades anti-inflamatórias da hera, Hong *et al.*, (2015), realizaram o estudo da atividade de uma fração de extrato da planta como dose de co-administração de oseltamivir subótimo - em dose abaixo da sua eficácia máxima -

contra o vírus influenza PR8 em camundongos. A eventual resposta clínica insuficiente do medicamento se dá, usualmente, por atrasos de administração ou resistência do vírus à substância. Dessa forma, foi testada a capacidade do extrato da *Hedera helix L.* de potencializar o tratamento medicamentoso abaixo da dose ideal. Tal potencial, confirmado através de reduções nas alterações celulares notáveis causadas pela infecção, deveu-se especialmente à alta proporção de hedrasaponina F (HSF), triterpeno que provocou não apenas a redução da inflamação pulmonar, como também um aumento na atividade antiviral contra o influenza. Além disso, ressaltou-se a importância da co-administração do extrato no controle da produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e ligante 2 de quimiocina (CCL2), uma vez que, no tratamento isolado com oseltamivir registrou-se um aumento dessa infiltração celular.

Outro estudo, realizado por Shokry *et al.*, (2022), avaliou a atividade atenuante dos componentes TIE-E, Sap-F e Flav-F, especialmente a fração de flavonóides, presentes no extrato de folhas de hera (*H. helix*) no quadro de artrite reumatoide (AR) induzida em ratos, não estando envolvidos fatores genéticos, desconsiderando possíveis predisposições. Concomitantemente, realizou-se um estudo *in vitro*, com parâmetros de avaliação como desnaturação de proteínas, estabilização de membrana e liberação de histamina. Sendo a AR uma doença crônica de natureza inflamatória nas articulações, causadora de intensas dores e, além disso, capaz de provocar variados efeitos colaterais a longo prazo, surge a pesquisa de tratamento alternativo a partir do produto natural em questão.

O experimento, majoritariamente dedicado aos testes *in vivo* por indução da artrite através do CFA (adjuvante completo de Freund), mostrou a promissora capacidade do TIE-E e Flav-F para a antidesnaturação das proteínas e inibição de enzimas, reduzindo as dores características da artrite, o que, regularmente, serve como importante parâmetro para identificação de potenciais medicamentos antiartríticos. Partindo também da relação que as inflamações crônicas e sua modulação de mediadores, degradantes de ossos e cartilagem, possuem com a produção de leptina, capaz de provocar redução de peso e degeneração muscular, os resultados de ganho de peso dos ratos AIA indicam uma possível propriedade dos TIE-E e Flav-F de reverter a deterioração muscular do quadro (Shokry *et al.*, 2022).

Da mesma forma, notou-se o controle da atividade de enzimas lisossômicas degenerativas do tecido ósseo, como a β - D-glucuronidase, o que representou uma neutralização da deterioração óssea, verificando novamente o efeito protetor dos metabólitos. Já com os testes de anticorpos - IgM, do fator reumatoide (FR), anti-CCP e o indicador PCR, cujas taxas aumentam em processos inflamatórios, houve o seu retorno aos níveis normais na terapia com TIE-E e Flav-F. Por fim, as lesões graves nas articulações, como edema inflamatório, hiperplasia sinovial e formação de pannus causadas pelo CFA foram comprovadamente inibidas diante do tratamento. Contudo, o efeito foi observado para Flav-F, mas não para Sap-F, o que, se associado à identificação de oito metabólitos dominantes encontrados, por sua vez, essencialmente flavonóides, possibilita a confirmação da fração de flavonóides como principal responsável pela atividade antiartrítica (Shokry *et al.*, 2022).

Já Dehghan *et al.*, (2020), visando a investigação comparativa do efeito da *Hedera helix L.* como redutora da dor e inflamação provocadas pela osteoartrite em relação ao efeito conhecido do diclofenaco, executaram um estudo clínico em 150 pacientes com osteoartrite primária, posteriormente submetidos a ambas as terapias através de géis tópicos.

Acerca do apaziguamento da dor, o gel do extrato da planta proporcionou uma melhora significativa em relação ao grupo placebo e notavelmente superior ao grupo com diclofenaco. Tal medicamento, por sua vez, é frequentemente associado a diversos efeitos colaterais como diarreias, úlceras estomacais e alergias, além de interações medicamentosas com anti-hipertensivos, podendo aumentar o risco de ataques cardíacos e derrames. Em paralelo, é mencionado o extrato de *H. helix* como bem tolerado pelos pacientes e causador de muito poucos efeitos colaterais, incluindo gastrointestinais. Tem-se, para mais, as saponinas triterpenóides como inibidoras da síntese do óxido nítrico induzido e da ciclooxigenase 2, e os flavonóides e compostos fenólicos como redutores da síntese e secreção de prostaglandinas, grandes contribuintes para a inflamação e estimulantes dos receptores diretos da dor, o que pode indicar mecanismos potenciais dos efeitos analgésicos da *H. helix* (Dehghan *et al.*, 2020).

Sobre a rigidez articular, rigidez diurna, a recuperação com o gel do extrato foi ligeiramente melhor em comparação com o uso de diclofenaco, de forma que a diferença não tenha sido significativa, contudo possa sugerir o gel de *H. helix* 1% como um suplemento ou alternativa eficazes ao diclofenaco. A fundamentação para essa etapa do estudo revelou que o extrato pode exercer atividades inibindo as funções de macrófagos e da fibrose, bloqueio da bradicinina e enzimas hialuronidase e elastase, sendo esses, fatores mediadores e ampliadores de inflamações crônicas e de condições como insuficiência venosa e degradação da matriz cartilaginosa. Dessa forma, a redução significativa nos sintomas de artrite após o tratamento com a *H. helix* pode explicar seu potencial analgésico e anti-inflamatório (Dehghan *et al.*, 2020).

Atividade antioxidante

No trabalho realizado por Khan *et al.*, (2020), foi estudado o uso das propriedades antioxidantes da hera e o seu poder no controle diabético, utilizando ratos tanto com níveis normoglicêmicos quanto com sobrecarga de glicose. Contudo, sabe-se que essa doença possui uma relação com o estresse de oxigênio (RAUT, 2006; BAYNES, 1999), tendo em vista que a captura de radicais livres por metabólitos vegetais regula a ação da enzima responsável pela liberação de glicose, a α -glicosidase. No que tange à participação da hederá nesse processo, ressalta-se a importância da dieta vegetal em casos de aumento de glicemia (AHMAD, 2009), pois essa planta possui alto teor de compostos fenólicos, como as saponinas, flavonoides, vitamina E e C, que são responsáveis pela habilidade antioxidante e subsequente controle hiperglicêmico.

Khan *et al.*, (2020), em seu estudo com ratos em diferentes níveis glicêmicos, relatou a diminuição da glicemia proporcional ao aumento do tempo e da quantidade induzida de hera. Sendo assim, em níveis de 500 mg/kg e 650 mg/kg houve diminuição dos níveis glicêmicos, e, com o decorrer de 60 e 120 minutos, o controle glicêmico foi ainda mais perceptível.

Já Shokry *et al.*, (2022), baseou os seus estudos na capacidade antioxidante da hera no controle da artrite reumatoide, uma doença crônica autoimune caracterizada por inchaço das articulações, dor, sinovite, diminuição do movimento articular e danos à cartilagem articular. Ao longo do seu estudo, os autores ressaltaram e confirmaram a importância dos flavonóides para a atividade antioxidante da hederá, uma vez que são compostos fenólicos. Dentre eles, os que possuíram resultado significantes foram a rutina, o ácido 3,5 e 4,5-dicafeoilquínico, os quais foram responsáveis por inibir a síntese de óxido nítrico. Além deles, a ciclooxigenase-2 também foi vital para a minimização de radicais livres. Os resultados foram

investigados por seus efeitos antiartríticos *in vitro* e *in vivo* por artrite induzida em ratos. O tratamento com hederá foi eficaz tanto para a prevenção da deterioração óssea quanto da degeneração muscular dos acometidos por artrite reumatoide, além de não acarretar nenhum dano físico comparada a outras formas de indução.

Atividade antiangiogênicas

Nos testes feitos por Shokry *et al.*, (2022), os efeitos das frações do extrato etanólico, das saponinas e de flavonóides da hera foram analisados e realizados sobre parâmetros físicos como o peso corporal e o volume da pata em ratos com artrite. Nos modelos animais artríticos que foram induzidos por adjuvante de Freund, neles os níveis dos mediadores inflamatórios foram substancialmente elevados, em destaque o Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), no entanto nos modelos tratados com fração de flavonóides (100 mg/Kg) e extrato etanólico total da *H. helix* (200 mg/kg) apresentaram uma redução significativa dos mediadores da inflamação. Dessa forma, a redução de VEGF, um agente importante na formação e preservação da neovascularização, indica o efeito antiangiogênico da *H. helix* comprovado pelo estudo.

Atividade neuroprotetora

Na atividade neuroprotetora, a *H. helix* tem um papel significativo na autofagia, evidenciado por estudos de Wu *et al.*, (2017), que se trata de um sistema de degradação intracelular que sequestra materiais citoplasmáticos indesejados, evitando o acúmulo de proteínas mal dobradas e agregados que estão intimamente ligados ao aparecimento de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington. Neste estudo, pode-se observar que a fração de etilacetato da planta apresentou alta taxa de atividades autofágicas em células PC-12 o que deixa em destaque a ação protetiva neurocelular.

Nesse sentido, os autores Wu *et al.*, (2017), comprovam a propriedade de melhoria de déficits motores por meio modelos de doença de Parkinson induzidos por neurotoxinas (MPTP). A partir desse estudo os camundongos foram submetidos a um teste de natação para que fosse possível avaliar os déficits comportamentais a partir da indução da doença de Parkinson com MPTP. Os animais que foram tratados com o extrato de *H. helix* mostraram uma maior recuperação na pontuação do nado, sugerindo papel protetor da planta na reparação de déficits motores.

Segundo Wu *et al.*, (2017), essas atividades de proteção neuronal se devem aos ativos hederagenina e α -hederina, compostos que são extraídos das folhas da planta, eles mostraram uma indução de processos de degradação celular de materiais não desejados. Dessa forma, como exemplo, as proteínas mutantes α -syn e huntingtina que ao se acumularem causam doenças degenerativas graves, foi utilizado como modelo as células PC-12 que foram tratadas com os dois ativos e apresentou aumento do marcador autofagossomal LC3-II, indicando significativa atividade protetora de células neurais.

Atividade preventiva de úlceras

A úlcera é uma das doenças mais comuns que atinge a população mundial, a qual é causada por um desequilíbrio entre os fatores endógenos de proteção da mucosa gástrica e os fatores agressivos (Savović *et al.*, 2019). Com isso, devido às reações adversas, interações medicamentosas, incidência de recaídas e resistência advindas do tratamento para esta doença, o uso de medicamentos com atividade antiulcerosa, torna-se uma alternativa terapêutica (Mulkijanyan *et al.*, 2013).

Diante disso, Mulkijanyan *et al.*, (2013), avaliaram o efeito preventivo de úlcera dos extratos da HH e da *Hedera colchica* (HC), no qual foi realizado um ensaio *in vivo* com ratos machos (n=12) e fêmeas (n=12) em que úlcera foi induzida por etanol. Foi observado uma redução nos danos causados na mucosa com o uso do extrato da HH e da HC, mas esta apresentou uma maior proteção. Este estudo, apresentou a primeira evidência dessa atividade gastroprotetora desses extratos frente a úlcera causada pelo etanol. No entanto, carece na literatura de evidências científicas para correlacionar os constituintes químicos presentes na *H. helix* a sua atividade gastroprotetora.

4. Considerações Finais

A literatura prévia destaca as folhas de *H. helix* como uma rica fonte de fitoquímicos bioativos com propriedades biológicas demonstradas, destacam-se os esteróis, taninos, terpenóides, glicosídeos, fenóis, alcaloides (emetina), flavonoides, saponinas, óleos voláteis e óleos fixos, vitaminas, carboidratos, açúcares redutores e minerais.

Além disso, estudos em modelos animais de doenças e ensaios clínicos em humanos têm destacado o potencial da *H. helix* para diversas atividades, incluindo propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, supressoras de tosse, expectorantes, anticancerígenas, antimicrobianas, anticoagulantes e relaxantes musculares lisas. Diante da relevância da *H. helix* como uma planta medicinal promissora, com uma ampla gama de ações biológicas, ela pode ser considerada para diversas finalidades biomédicas devido à sua comprovada eficácia e segurança.

Referências

AL-SNAFI, A.E. Pharmacological and therapeutic activities of *Hedera helix*-A review. **IOSR J. Pharm**, v. 8, n. 5, p. 41-53, 2018.

AKHLAGHI, M. *et al.* Synthesis and characterization of smart stimuli-responsive herbal drug-encapsulated nanoniosome particles for efficient treatment of breast cancer. **Nanotechnology Reviews**, v. 11, n. 1, p. 1364-1385, 2022.

BARNES, L.A.J. *et al.* The effects of *Hedera helix* on viral respiratory infections in humans: A rapid review. **Advances in integrative medicine**, v. 7, n. 4, p. 222-226, 2020.

BORTOLUZZI, M.M; SCHMITT, V; MAZUR, C.E. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, p. 47, 2020.

CHENG, L. *et al.* The anticancer effect and mechanism of α -hederin on breast cancer cells. **International journal of oncology**, v. 45, n. 2, p. 757-763, 2014.

DEGHAN, Morteza *et al.* Comparison of the effect of topical *Hedera helix* L. extract gel to diclofenac gel in the treatment of knee osteoarthritis. **Journal of Herbal Medicine**, v. 22, p. 100350, 2020.

HONG, E.H. *et al.* Coadministration of Hedera helix L. extract enabled mice to overcome insufficient protection against influenza A/PR/8 virus infection under suboptimal treatment with oseltamivir. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0131089, 2015.

JAMSHIDI-KIA, F; LORIGOOINI, Z; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. **Journal of herbmed pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2017.

KHAN, S. *et al.* Evaluation of Acute and Chronic Antidiabetic Activity of Ivy (Hedera helix L.) Aqueous Leaf Extract in Rat Model. **Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS**, v. 23, n. 11, p. 1357-1368, 2020.

LIU, B.X.Z. *et al.* Hederagenin from the leaves of ivy (Hedera helix L.) induces apoptosis in human LoVo colon cells through the mitochondrial pathway. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2014.

MAVER, T. *et al.* A review of herbal medicines in wound healing. **International journal of dermatology**, v. 54, n. 7, p. 740-751, 2015.

MULKIJANYAN, K. *et al.* Ivy water extracts as gastric ulcer preventive agents. **Georgian medical news**, v. 224, n. 11, p. 63-66, 2013.

NI, Z.J. *et al.* Recent updates on the chemistry, bioactivities, mode of action, and industrial applications of plant essential oils. **Trends in Food Science & Technology**, v. 110, p. 78-89, 2021.

OLSZANECKA-GLINIANOWICZ, M. *et al.* The herbal medicine containing of ivy leaf dry extract in the treatment of productive cough in children. **Wiad Lek**, v. 73, n. 4, p. 668-673, 2020.

POP, C.E. *et al.* Investigation of antioxidant and antimicrobial potential of some extracts from Hedera helix L. **gut**, v. 4, n. 6, p. 11, 2017.

SAVOVIĆ, S. *et al.* The influence of standardized dry ivy leaf extract on the proportion of nasal secretion after post-septoplasty nasal packing removal. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 85, p. 685-689, 2019.

SCHAEFER, A. *et al.* A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 71, n. 9, p. 504-509, 2016.

SHOKRY, A.A. *et al.* Anti-arthritic activity of the flavonoids fraction of ivy leaves (Hedera helix L.) standardized extract in adjuvant induced arthritis model in rats in relation to its metabolite profile using LC/MS. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 145, p. 112456, 2022.

SONG, K.J. *et al.* Expectorant and Antitussive Effect of Hedera helix and Rhizoma coptidis Extracts Mixture. **Yonsei Medical Journal**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 819, 2015.

VERCRUYSSSE, W. *et al.* Common Ivy (Hedera Helix L.) as a Novel Green Resource in an Urban Biorefinery Concept. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 11, n. 39, p. 14267-14286, 2023.

WU, A.G. *et al.* Hederagenin and α -hederin promote degradation of proteins in neurodegenerative diseases and improve motor deficits in MPTP-mice. **Pharmacological Research**, v. 115, p. 25-44, 2017.