

EXPECTORANTE DE TRIPLA AÇÃO

EFEITOS ANTITUSSÍGENO, BRONCODILATADOR E MUCOLÍTICO

/// INTRODUÇÃO

A *Hedera helix* é uma planta do gênero *Hedera*, da família *Araliaceae*. Tem sua origem nas áreas Oriental, Central e Sul da Europa, porém foi introduzida na América do Norte e também na Ásia¹. Seu uso farmacológico se dá pelo extrato seco de suas folhas¹.

Os componentes biológicos ativos responsáveis pelos efeitos terapêuticos da *Hedera helix* são os bidesmosídeos saponinas, do grupo de glicosídeos triterpenos, principalmente o hederacosídeo C, mas também os hederacosídeos B e D e o monodesmosídeo alfa-hederina¹.

A *Hedera helix* é um raro exemplo de planta utilizada para fins terapêuticos que tem mecanismo de ação compreendido. Ela media a broncodilatação e a secreção pulmonar por evitar a internalização dos receptores beta-2-adrenérgicos nas superfícies das células musculares lisas brônquicas e das células alveolares tipo II.

Esses efeitos da *Hedera helix* resultam em maior número de receptores beta-2-adrenérgicos que podem ser ativados pela adrenalina endógena. Finalmente, há secreção de surfactante e broncodilatação². Com isso, ela pode ser utilizada no tratamento da tosse, especialmente quando secretiva, e como adjunto na abordagem terapêutica de doenças brônquicas inflamatórias².

A eficácia e a segurança da *Hedera helix* foram demonstradas em diversos estudos clínicos, em adultos e crianças, e com diferentes doenças respiratórias³.

/// ESTUDOS CLÍNICOS

Um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado com placebo, com crianças de quatro a 12 anos com asma brônquica, mostrou que a *Hedera helix* se associa à redução mais significativa da resistência das vias aéreas ($p = 0,0361$), assim como à melhora considerável de parâmetros da espirometria em comparação ao placebo². Os autores concluíram que a *Hedera helix* tem efeito broncodilatador, três horas após sua administração, comparável ao da inalação com beta-2-agonista².

Em estudo randomizado, duplo-cego, com 99 adultos com bronquite aguda ou crônica, a *Hedera helix* foi comparada ao ambroxol. Foram observados efeitos terapêuticos semelhantes entre os dois, confirmando a ação mucolítica da *Hedera helix*². Além disso, a *Hedera helix* apresentou excelente tolerabilidade, e houve melhora mais acentuada da capacidade vital com a *Hedera helix*, em comparação ao ambroxol. Finalmente, os pacientes que receberam *Hedera helix* não apresentaram dispneia após quatro semanas de tratamento, efeito não observado com o ambroxol, e a ação antitussígena foi mais acentuada com a *Hedera helix*².

Em estudo com 72 crianças com doenças inflamatórias agudas das vias aéreas que comparou a *Hedera helix* com o ambroxol, o grupo que utilizou a *Hedera helix* apresentou melhora mais rápida da ausculta pulmonar. A redução da tosse foi semelhante com a *Hedera helix* e o ambroxol. **A potência da *Hedera helix* foi considerada “boa” ou “excelente” por 90% dos médicos e 87,1% dos pacientes².** Assim, a análise confirmou os benefícios da *Hedera helix* sobre a tosse e a secreção de vias aéreas².

Em estudo com pacientes com bronquite crônica hospitalizados, a *Hedera helix* se mostrou superior à acetilcisteína em parâmetros de espirometria e de pletismografia. Em outro estudo, que incluiu 50 crianças com idades entre dois e dez anos e bronquite aguda, a *Hedera helix* e a acetilcisteína apresentaram ação mucolítica e antitussígena, porém a *Hedera helix* se associou à melhora mais acentuada em termos de função pulmonar, como o volume exploratório máximo no primeiro segundo (VEF₁), do que a acetilcisteína, comprovando sua ação broncodilatadora. **A eficácia e a tolerabilidade da *Hedera helix* foi considerada “boa” ou “excelente” por 96% e 100% dos pacientes**, respectivamente, enquanto que essas taxas foram de 79,2% e 76%, nessa ordem, com a acetilcisteína².

Em estudo com crianças de quatro a dez anos com bronquite crônica, o tratamento com *Hedera helix* se associou ao alívio rápido dos sintomas, incluindo tosse, além de haver melhoras da ausculta e de parâmetros da espirometria². **A tolerabilidade foi considerada “excelente” em 92,3% dos pacientes².**

Em outro estudo, com 113 crianças de seis a 15 anos com bronquite recorrente, a administração de *Hedera helix* se associou à melhora da VEF₁ (+ 0,167 l) e à redução da tosse. Os médicos consideraram que **85,7% dos pacientes apresentaram melhora significativa ou estavam curados, enquanto a tolerabilidade foi considerada “boa” ou “muito boa” para 98,2% dos pacientes².**

Recentemente, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, avaliou a eficácia da *Hedera helix* no tratamento da tosse aguda em 181 pacientes adultos por uma semana. Após tal período, o grupo “*Hedera Helix*” apresentou redução significativamente mais acentuada da tosse em comparação ao “placebo”, com diferença desde as primeiras 48 horas de tratamento⁴. Não houve eventos adversos considerados relacionados à *Hedera helix*⁴.

/// ESTUDO PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Um grande estudo pós-comercialização realizado em 11 países da América Latina incluiu 9.657 pacientes que fizeram uso da *Hedera helix*, sendo 5.181 (53,7%) crianças com idades entre zero e 14 anos (mediana: 5,5 anos), e 4.476 (46,3%) adultos com idades entre 15 e 98 anos (mediana: 41,9 anos). Todos os pacientes apresentavam tosse, sendo 74,5% produtiva, e 22,0% exibiam dispneia⁴. A duração média do tratamento com *Hedera helix* em adultos foi de sete dias, e 60,7% dos pacientes fizeram uso concomitante de algum outro fármaco (sendo 39,2% antibióticos)⁴.

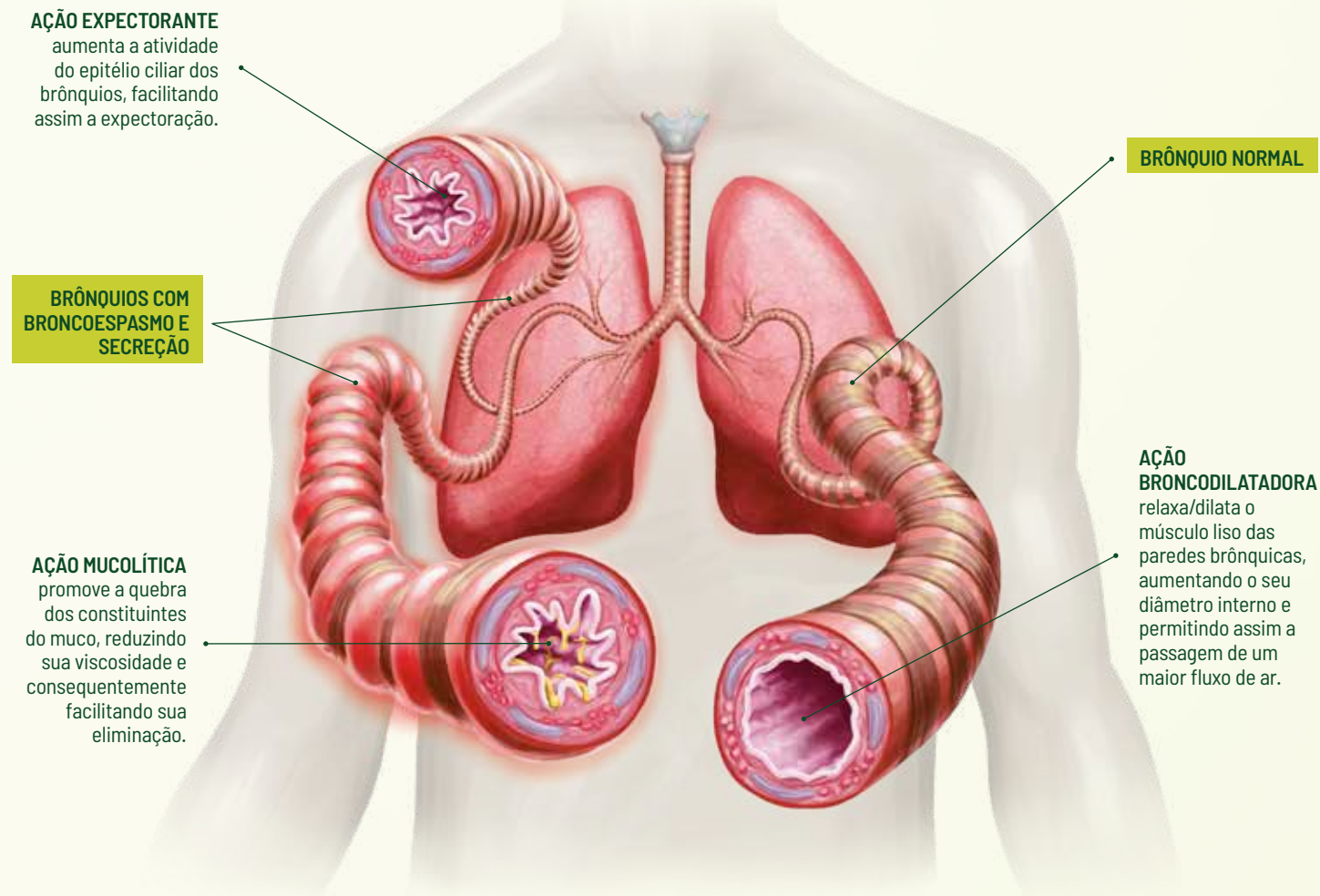
Os sintomas respiratórios melhoraram ou desapareceram em 95,1% dos pacientes, com melhoras da tosse e da expectoração em 93% dos indivíduos, confirmando as elevadas eficácias antitussígena, mucolítica e expectorante da *Hedera helix*⁴. Ainda, houve melhoras ou desaparecimentos da dispneia em 91,2% dos pacientes e da dor torácica em 90,8%. A eficácia da *Hedera helix* foi comparável entre os pacientes que a empregaram isoladamente e aqueles que fizeram uso concomitante com antibióticos⁴.

A potência da ***Hedera helix*** foi considerada “boa” ou “excelente” por **90% dos médicos e 87,1% dos pacientes²**

A tolerabilidade foi considerada “boa” ou “muito boa” por 96,6% dos pacientes, enquanto apenas 0,8% apresentou tolerabilidade ruim⁴. Efeitos adversos foram reportados em apenas 2,1% dos pacientes, sendo a maioria deles relacionados ao trato gastrointestinal. Todos os eventos adversos foram leves e transitórios⁴. Apenas 0,5% dos pacientes abandonaram o tratamen-

to por efeito adverso. Apenas 0,9% dos pacientes deixaram o tratamento por insucesso terapêutico⁴.

Esse estudo de vigilância pós-comercialização que incluiu um grande número de pacientes da prática clínica diária confirmou a elevada eficácia e a tolerabilidade da *Hedera helix* no tratamento de doenças respiratórias⁴.



CONCLUSÃO

O extrato seco de folhas de *Hedera helix* exerce seus efeitos terapêuticos nas vias aéreas por saponinas, com destaque para o hederacosídeo C^{1,4}, que está presente em quantidades diferentes nas distintas formulações dessa planta. Como o hederacosídeo C é um dos principais componentes biológicos da *Hedera helix*,^{1,4} **é importante verificar sua concentração na formulação escolhida para uso clínico, com preferência para formulações que trazem concentrações maiores desse componente.** Sua elevada eficácia clínica e sua tolerabilidade no tratamento de doenças respiratórias foram demonstradas em diversos estudos clínicos em adultos e crianças¹⁻³, e confirmadas em um grande estudo de vigilância pós-comercialização que incluiu quase dez mil pacientes⁴.

Referências Bibliográficas:

1. Lutsenko, Y, Bylka W, Matlawska I, Darmohray R. *Hedera helix* as a medicinal plant. Herba Pol. 2010;56(1):1.
2. Lang C, Röttger-Lüer P, Staiger C. A valuable option for the treatment of respiratory diseases: review on the clinical evidence of the ivy leaves dry extract EA 575®. Planta Med. 2015;81(12-13):968-74.
3. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G, et al. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. Phytomedicine. 2009;16(1):17-24.
4. Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, Bulitta M, Staiger C. 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. Pharmazie. 2016;71(9):504-9.