

LICORICE

(*Glycyrrhiza glabra*
20% ácido glicirrízico)

Antioxidante

Anti-inflamatório

Agente despigmentante

■ O QUE É?

A *Glycyrrhiza glabra* é uma herbácea, usualmente conhecida como licorice ou alcaçuz. Espécie nativa do Mediterrâneo é também extensamente utilizada na Índia, Rússia e China. A *Glycyrrhiza glabra* é uma das mais importantes plantas medicinais da família das *Fabaceae*.^{1,2}

Na medicina tradicional chinesa, a *Glycyrrhiza glabra* é empregada em tratamentos gastrointestinais, tosse, infecções respiratórias, bronquite, asma, artrite, como contraceptivo, emenagogo, laxante, galactogogo, adjuvante em terapias antivirais, eficaz na anemia, tonsilite, flatulência, debilidade sexual e doenças na pele, entre outras condições.^{2,3}

Por apresentar importante característica edulcorante (50 vezes mais doce que o açúcar), já foi comercializado como alimento e atualmente é aplicado com frequência na indústria farmacêutica.^{1,4}

Importantes componentes podem ser encontrados na *Glycyrrhiza glabra* com propriedades farmacológicas incluindo a glabridina, glicirrizina, ácido glicirretínico, flavonóides e isoflavonóides, aminoácidos, chalconas e saponinas triterpenóides.^{3,5}

■ QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

A *Glycyrrhiza glabra* é composta por uma parte hidrofílica, duas moléculas de ácido glicurônico e um ácido glicirretínico. Tem papel inibitório nas proteínas quinases de membrana, interferindo negativamente no processo inflamatório. Sua resposta é sinérgica aos efeitos das saponinas e flavonóides que inibem a síntese de prostaglandinas.⁶

Seus efeitos clareadores dérmicos são observados porque a glabridina (principal componente hidrofóbico) atua inibindo a tirosinase que catalisa a conversão de L-tirosina a DOPA (3,4-dihidroxi-fenilalanina), etapa limitante na síntese da melanina. Assim, o tratamento com licorice reduz a hiperpigmentação decorrente de processos inflamatórios, exposição excessiva ao sol ou por fatores hormonais.^{6,7}

O efeito da *Glycyrrhiza glabra* sobre o gerenciamento do peso transcorre através da regulação do metabolismo lipídico, pela regulação da expressão gênica sobre a síntese e oxidação de ácidos graxos (gene PPAR γ 2), redução do apetite e da absorção de gordura no intestino. Um estudo demonstrou que a redução de tecido adiposo foi acompanhada da redução de triglicérides hepáticos.^{5,8}

A glicirrizina (ácido glicirrético diglicosado) pode ser absorvida após a ingestão oral do licorice e é hidrolisada pelas bactérias intestinais. A glicirrizina é então metabolizada em ácido glicirretínico, que pode sofrer mais alterações estruturais e formar outro bioativo, a glabridina.⁹

Além disto, a glicirrizina pode elevar os transportadores de glicose 4 (GLUT-4) nos músculos esqueléticos e modular o estado glicêmico, inibir a peroxidação lipídica, a síntese de óxido nítrico, espécies reativas de oxigênio (EROS) e a cicloxigenase (COX-2) na via do ácido araquidônico, impedindo a síntese de mediadores inflamatórios via *down regulation*. A ação anti-inflamatória também ocorre porque a *Glycyrrhiza glabra* inibe a enzima 11-hidroxi-esteróide desidrogenase, reduzindo a síntese de cortisona e promovendo efeitos glicocorticóides e mineralocorticóides.^{4,5,10}

As chalconas, por sua vez, inibem a peroxidação lipídica, a fosforilação do NF- κ B, citocinas, níveis plasmáticos de imunoglobulinas E (IgE) e a degranulação dos mastócitos, processos associados à ativação e regulação da resposta anti-inflamatória e alérgica.⁴

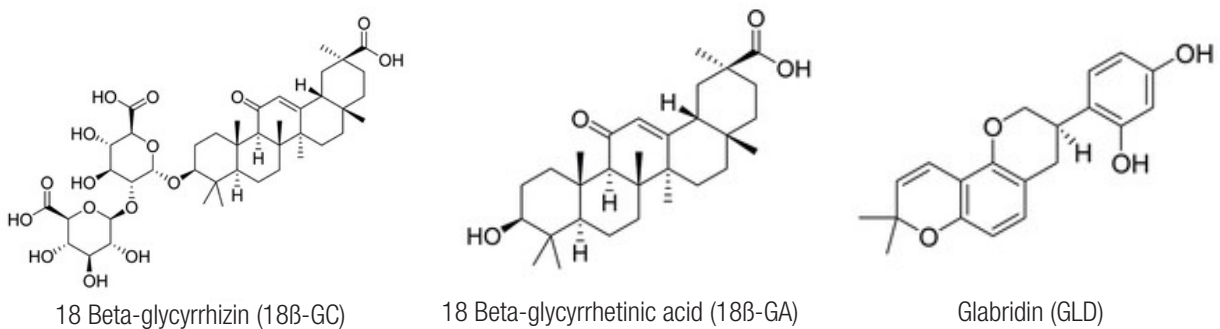
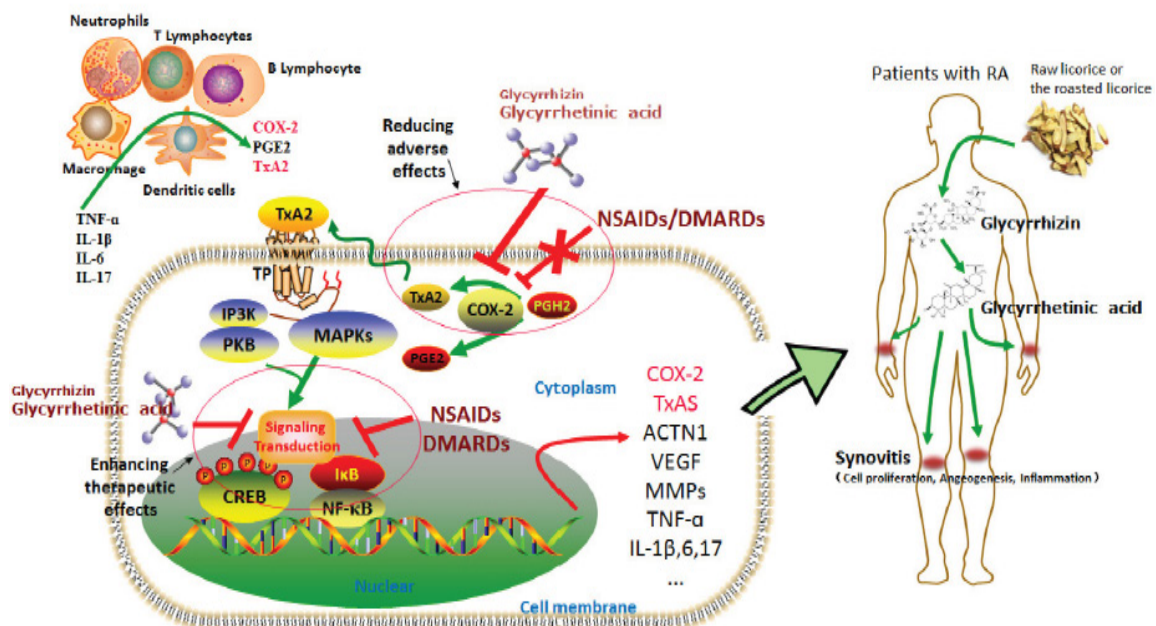


Figura 1 – Estrutura molecular dos principais componentes da G.glabra. Adaptado de YANG et. al, 2016.



EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

■ ATIVIDADE CLAREADORA

Os compostos fenólicos presente em *Glycyrrhiza glabra* são os principais agentes que atuam no estresse oxidativo, prevenindo os danos na pele e atuando como despigmentante quando utilizado também pela via tópica.^{2,11}

Um estudo avaliou a utilização do creme com licorice em pacientes com melasma e o licorice foi elencado com uma alternativa para este tipo de tratamento, pois além de clarear a pele de forma similar aos agentes clareadores comumente comercializados, é seguro e seus efeitos colaterais são menos pronunciados.^{2,7}

■ ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

A atividade antioxidante é também um uso expressivo da licorice. Os compostos fenólicos são os prováveis responsáveis pela atividade antioxidante observada. As licochalconas presentes na *Glycyrrhiza glabra* também são sequestradoras de radicais livres e inibem a peroxidação microsossomal lipídica.²

■ ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

Um estudo demonstrou que o uso da *Glycyrrhiza glabra* trouxe efeitos positivos no tratamento de doenças do sistema gástrico, devendo-se ao aumento de secreção de serotonina e prostaglandina no estômago que levam a diminuição da inflamação gástrica. Os efeitos anti-inflamatórios da *Glycyrrhiza glabra* foram descritos como similares aos fármacos glicocorticóides e mineralocorticóides, também utilizada em complicações renais e hepáticas.²

Um estudo demonstrou a influência da licorice como terapia complementar em comparação a terapia comumente utilizada com NSAIDs (anti-inflamatórios não esteroidais) em pacientes com artrite reumatóide, atuando na mesma via COX-2, suprimindo as citocinas pró inflamatórias e a translocação dos receptores tipo toll 4 na membrana que modulam a resposta imune inata.¹⁰

Estudos em modelos animais relataram que a *Glycyrrhiza glabra* obteve efeito anti-inflamatório devido a inibição da síntese do TNF α (fator de necrose tumoral α) e IL-1 β (interleucina 1 β), na colite ulcerativa induzida por ácido acético.^{4,12}

■ ATIVIDADE ANTIULCERATIVA

A patogênese da úlcera gástrica envolve mediadores inflamatórios e seu papel anti-inflamatório tem sido demonstrado no tratamento de úlceras gástricas e duodenais, modulando a concentração de prostaglandinas no trato digestivo, promovendo a sua secreção no muco gástrico. O licorice aumenta a vida útil e resistência das células superficiais estomacais à pepsina.²

O efeito antiulcerogênico foi observado em modelos animais com lesão gástrica induzida por aspirina que receberam tratamento com licorice por sete dias, por via oral. Os efeitos relatados foram o aumento da secreção de mucinas, aumento de prostaglandinas E2 e diminuição da síntese de leucotrienos.¹³

■ ATIVIDADE QUIMIOPREVENTIVA

Estudos, em modelos celulares e animais, investigaram os efeitos da destoxificação da *Glycyrrhiza glabra*. Ela teve aumento na atividade da quinona oxido redutase (NQO1) hepática e a via de destoxificação da hidroxilação de estrogênio no tecido mamário de ratas. Este estudo destaca o fato de que a bioatividade quimiopreventiva das espécies de licorice não pode ser atribuída à atividade de compostos bioativos únicos, mas sim como o resultado sinérgico dos múltiplos constituintes que levam a ações farmacológicas.¹⁴

Estudos em modelos animais têm mostrado a eficácia da glicirrizina ao inibir lesões hiperplásicas, enquanto que o ácido glicirrínico foi alvo de estudos em câncer gástrico, inibindo o desenvolvimento tumoral. A glabridina também é um potencial quimiopreventivo, inibindo a angiogênese em câncer de mama.¹⁵

Em um estudo sobre genotoxicidade, em modelos celulares, o tratamento com a *Glycyrrhiza glabra* reduziu a porcentagem de defeitos cromossômicos estruturais e aparecimento de micronúcleos (originário de erro na divisão cromossômica) em linfócitos humanos. Assim, o presente estudo indica que *G. glabra* minimiza os efeitos genotóxicos e citotóxicos, que são possíveis gatilhos para o desenvolvimento do câncer.¹⁶

■ OUTRAS EVIDÊNCIAS

O extrato seco de *Glycyrrhiza glabra* também é utilizado na odontologia como um ativo de limpeza dental e adjuvante na terapia para periodontite.²



A atividade antimicrobiana da *Glycyrrhiza glabra* foi observada em bactérias gram positivas e negativas, principalmente em *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus subtilis*.^{2,15}

O mecanismo provável é pela inibição da expressão do gene bacteriano, inibição do desenvolvimento e diminuição da produção de toxinas.²

A atividade antiviral da *Glycyrrhiza glabra* é oriunda da sua capacidade de inibir a expressão gênica, replicação, diminuir a força de adesão/estresse e interferir na ligação da HMGB1 (proteína de alta mobilidade, relacionada à arquitetura cromossômica) que modula a interação dos fatores de transcrição no DNA. Estudos também demonstram que a *G. glabra* tem impacto positivo sobre o HIV (vírus da imunodeficiência adquirida), HCV (vírus da hepatite C), DHV (do inglês, *duck hepatitis virus*), PrV (vírus pseudoarabes) e IAV (vírus influenza), inibindo a sua atividade.^{2,15}

Alguns estudos em modelos animais têm demonstrado que a *Glycyrrhiza glabra* influencia no *down regulation* de processos como o estresse oxidativo, peroxidação lipídica e expressão de enzimas transaminases. Estes processos quando atenuados permitem a estabilidade dos sistemas de arquitetura celular, o que pode explicar a capacidade hepatoprotetora do licorice.^{2,15}

A glabridina, composto presente na *Glycyrrhiza glabra*, possui ação hipnótica/sedativa em modelos animais e é tradicionalmente administrada no tratamento da insônia e ansiedade devido sua interação com os receptores GABAA (receptores ácido gama butírico). Estes receptores são ionotrópicos, cloro seletivos e medeiam transmissões sinápticas inibitórias. Em termos de potência, a glabridina foi comparada com anestésicos amplamente utilizados na prática clínica como o propofol e etomidato.¹⁷

Um estudo em humanos destacou que a suplementação de extrato de licorice concomitantemente a uma dieta hipocalórica pode aumentar os níveis séricos do hormônio vaspina (serpina derivada do tecido adiposo visceral que melhora a tolerância à glicose e sensibilidade à insulina) em indivíduos com sobrepeso e obesidade

sem significantes efeitos colaterais e sem alterações na resistência à insulina. A *Glycyrrhiza glabra* também atua suprimindo as citocinas pró inflamatórias e ativando ABCA 1 (proteína responsável pelo efluxo celular de colesterol e fosfolípidos, essencial para o transporte reverso do colesterol e para a biogênese da HDL).^{15,18}

Alguns flavonóides da *Glycyrrhiza glabra* exibem propriedades que diminuem os níveis plasmáticos de glicose por diferentes mecanismos: inibição da atividade da JNK1 (da família das MAPK, está envolvida com apoptose, condições inflamatórias e síntese de citocinas), aumento da expressão de PPAR γ (peroxissoma hepático) e da diferenciação dos adipócitos, regula a absorção de glicose e secreção de insulina. Estudos sugerem que o licorice pode ser utilizado em diabetes nefropática, reduzindo a fibrose mesagial e glomeruloesclerose (cicatrização e entumescimento dos glomérulos).¹⁵

A atividade antitussígena e expectorante da licorice foi observada em modelos animais com episódios de tosse induzida por amônia. A atividade expectorante foi observada na secreção pulmonar do rato. Apesar da atividade antitussígena, este efeito é dependente de mecanismos periféricos e centrais, a *Glycyrrhiza glabra* mostrou-se uma boa opção de adjuvante na terapia convencional.^{2,19,20}

Em estudos em modelos celulares foi observada uma atividade promissora antiplasmodial sobre o *Plasmodium falciparum*.²¹

O dano genotóxico (interação com o DNA, produzindo alterações estruturais e funcionais) no sistema nervoso central é extensamente estudado devido a sua relação com as doenças neurodegenerativas. Um estudo em modelos animais demonstrou a eficácia positiva do ácido glicirrízico e ácido glicirretínico em co-administração com cloreto de cobre (importante elemento químico para o funcionamento neuronal) em lesões cerebrais. A propriedade citoprotetiva foi observada após a análise de exames histopatológicos no tecido em questão.²²

A *Glycyrrhiza glabra* é uma fonte rica em compostos bioativos, os quais atuam principalmente como agentes anti-inflamatórios e apesar de seus mecanismos farmacológicos ainda permanecerem em elucidação, é considerada uma importante alternativa terapêutica no manejo de diferentes condições.

SUGESTÃO POSOLÓGICA:
USO ORAL: 100 a 1500 mg ao dia

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de profissionais da saúde.

Informativo destinado a profissionais da saúde.

LITERATURAS CONSULTADAS

1. Lee M. Licorice (Glycyrrhiza glabra): the journey of the sweet root from Mesopotamia to England. J R Coll Physicians Edinb. 2018;48(4):378-382. doi:10.4997/JRCPE.2018.419
2. Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP. Licorice (Glycyrrhiza glabra): A phytochemical and pharmacological review. Phyt Res. 2018;32(April):2323-2339. doi:10.1002/ptr.6178
3. Nanavati B, Damle M. Glycyrrhiza glabra (Licorice) -a potent medicinal herb. Int J Herb Med IJHM. 2014;2(22):132-136.
4. Zhou S, Ma Y-S, Yang R, Yuan B-C, Liu Y. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb. Pharm Biol. 2016;55(1):5-18. doi:10.1080/13880209.2016.1225775
5. Namazi N, Alizadeh M, Mirtaheri E, Farajnia S. The effect of dried Glycyrrhiza Glabra L. Extract on obesity management with regard to PPAR- γ 2 (Pro12Ala) gene polymorphism in obese subjects following an energy restricted diet. Adv Pharm Bull. 2017;7(2):221-228. doi:10.15171/apb.2017.027
6. Harwansh RK, Patra KC, Paretra J, Singh J, Biswas R. Pharmacological studies of Glycyrrhiza glabra- a review Pharmacologyonline 2 : 1032-1038 (2011) Harwansh et al . Farmacologyonline. 2011;2:1032-1038.
7. Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori J. Associação de emolica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. An Bras Dermatol. 2010;85(5):613-620.
8. Honda K, Kamisoyama H, Tominaga Y, Yokota S, Hasegawa S. The molecular mechanism underlying the reduction in abdominal fat accumulation by licorice flavonoid oil in high fat diet-induced obese rats. Anim Sci J. 2009;80(5):562-569. doi:10.1111/j.1740-0929.2009.00670.x
9. Isbrucker RA, Burdock GA. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (Glycyrrhiza sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. Regul Toxicol Pharmacol. 2006;46(3):167-192. doi:10.1016/j.yrtph.2006.06.002
10. Huang Q-C, Wang M-J, Chen X-M, et al. Can active components of licorice, glycyrrhizin and glycyrrhetic acid, lick rheumatoid arthritis? Oncotarget. 2015;7(2). doi:10.18632/oncotarget.6200
11. Radhakrishnan N, Phil M, Gnanamani A, Sadulla S. Effect of Licorice (Glycyrrhiza glabra Linn.), a skin-whitening agent on Black molly (Poecilia latipinna). J Appl Cosmetol. 2005;23(4):149-158.
12. Wei M, Ma Y, Liu Y, et al. Urinary metabolomics study on the anti-inflammation effects of flavonoids obtained from Glycyrrhiza. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci. 2018;1086(October 2017):1-10. doi:10.1016/j.jchromb.2018.04.007
13. Nugroho AE, Wijayanti A, Mutmainah M, Susilowati R, Rahmawati N. Gastroprotective Effect of Combination of Hot Water Extracts of Licorice (Glycyrrhiza glabra), Pulasari Stem Bark (Alyxia reinwardtii), and Sembung Leaf (Blumea balsamifera) Against Aspirin-Induced Gastric Ulcer Model Rats. J Evidence-Based Complement Altern Med. 2016;21(4):NP77-NP84. doi:10.1177/2156587216637469
14. Wang S, Dunlap TL, Huang L, et al. Evidence for chemopreventive and resilience activity of licorice: Glycyrrhiza glabra and G. Inflata extracts modulate estrogen metabolism in ACI rats. Cancer Prev Res. 2018;11(12):819-830. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-18-0178
15. Yang R, Wang LQ, Yuan BC, Liu Y. The Pharmacological Activities of Licorice. Planta Med. 2015;81(18):1654-1669. doi:10.1055/s-0035-1557893
16. Kocaman AY, Güzelkocak M. The genotoxic and antigenotoxic potential of the methanolic root extract of Glycyrrhiza glabra L. on human peripheral blood lymphocytes. Drug Chem Toxicol. 2018;41(3):368-375. doi:10.1080/01480545.2018.1435686
17. Hoffmann KM, Beltrán L, Ziemba PM, Hatt H, Gisselmann G. Potentiating effect of glabridin from Glycyrrhiza glabra on GABA_A receptors. Biochem Biophys Reports. 2016;6:197-202. doi:10.1016/j.bbrep.2016.04.007
18. Alizadeh M, Namazi N, Mirtaheri E, Sargheini N, Kheirouri S. Changes of insulin resistance and adipokines following supplementation with Glycyrrhiza glabra L. Extract in combination with a low-calorie diet in overweight and obese subjects: A randomized double blind clinical trial. Adv Pharm Bull. 2018;8(1):123-130. doi:10.15171/apb.2018.015
19. Kuang Y, Li B, Fan J, Qiao X, Ye M. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds. Bioorg Med Chem. 2017. doi:10.1016/j.bmc.2017.11.046
20. Viswanathan V, Pharande R, Bannaliker A, Gupta P, Gupta U, Mukne A. Inhalable liposomes of Glycyrrhiza glabra extract for use in tuberculosis: formulation, in vitro characterization, in vivo lung deposition, and in vivo pharmacodynamic studies. Drug Dev Ind Pharm. 2019;45(1):11-20. doi:10.1080/03639045.2018.1513025
21. Ramazani A, Tavakolizadeh M, Ramazani S, Kheiri-Manjili H, Eskandari M. Antiplasmodial property of Glycyrrhiza glabra traditionally used for Malaria in Iran: Promising activity with high selectivity index for malaria. J Arthropod Borne Dis. 2018;12(2):135-140.
22. Mostafa HES, Alaa-Eldin EA, El-Shafei DA, Abouhashem NS. Alleviative effect of licorice on copper chloride-induced oxidative stress in the brain: biochemical, histopathological, immunohistochemical, and genotoxic study. Environ Sci Pollut Res. 2017;24(22):18585-18595. doi:10.1007/s11356-017-9503-6

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam