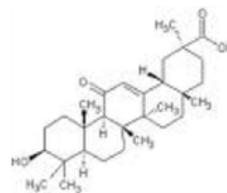


- ▶ **Nome INCI:** GLYCYRRHETINIC ACID
- ▶ Mais de 98% de molécula pura, extrato de raiz de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra L.*)



Um dos principais ingredientes ativos do alcaçuz é a glicirrizina, que é hidrolisada em dois ácidos glicurónicos e a aglicona correspondente, o ácido glicirretinínico. O ácido glicirretinínico é formado por um esqueleto de oleanano com uma função carboxílica em C30 e uma cetona α, β -insaturada em C11. Esta molécula não está presente naturalmente no organismo. Apenas o isómero 18 β do ácido glicirretinínico, também conhecido como enoxolona, é ativo e conhecido pelas suas propriedades anti-inflamatórias. Por via tópica, o ácido β -glicirretinínico é usado principalmente no tratamento sintomático de manifestações inflamatórias moderadas não superinfetadas, como eczema atópico, eritema solar, dermatite seborreica, prurido vulvar ou até picadas de insetos.

A história do alcaçuz remonta a vários séculos. Já era mencionado em documentos chineses de fitoterapia tradicional e em papiros egípcios. Na medicina tradicional chinesa, a raiz de alcaçuz, chamada "Gan Cao", é comumente usada como tónico energético para tratar condições causadas por deficiências de "Qi" ou de energia. O seu aroma melhora o sabor de todas as preparações. Além disso, o alcaçuz diminui e prolonga os efeitos de formulações tónicas fortes. É frequentemente prescrito na medicina chinesa pelas suas propriedades fortificantes e estimulantes. De facto, é capaz de aniquilar o efeito de certos venenos (cogumelos venenosos, beladona, etc.). Também é conhecido pelas suas propriedades calmantes. Teofrasto, discípulo de Aristóteles e considerado o "pai" da botânica, escreveu em "Historia plantarum" que a "raiz de alcaçuz" tem a capacidade de saciar a sede de quem a guarda na boca. Por exemplo, acreditava-se que os exércitos de Alexandre, o Grande, teriam superado a falta de água durante as suas longas campanhas, graças a esta planta.

▶ MECANISMO DE AÇÃO / PROVAS DA EFICÁCIA

O ácido glicirretinínico possui propriedades anti-inflamatórias. Está envolvido na oxidação do cortisol (hidrocortisona) em cortisona, na síntese e libertação de histamina e no aumento da concentração intracelular de cálcio induzida por um antígeno.

A pele tem a capacidade de oxidar o cortisol (um glicocorticóide que inibe as etapas da resposta inflamatória) em cortisona, que é a sua forma inativa. As enzimas que catalisam essa reação são a 11-hydro-hidroxisteróide desidrogenase 2 (11 β -HSD), 5 β -redutase e 3 α -hidroxisteróide desidrogenase (3 α -HSD).

• Enoxolona impede a conversão de cortisol-cortisona

18 β -ácido glicirretinínico possui propriedades semelhantes aos corticosteróides, impedindo a conversão de cortisol-cortisona. Este ácido inibe a 11 β -HSD [1], 3 α -HSD e 5 β -redutase [2]. A inibição da 5 β -redutase leva a uma eliminação mais lenta dos esteróides e ao prolongamento da semi-vida plasmática [2]. O aumento da proporção cortisol/cortisona interrompe a síntese e libertação das citocinas envolvidas no processo de reação inflamatória e, em particular, na vasodilatação ou contração dos músculos lisos não vasculares.

• Enoxolona bloqueia a síntese de histamina

O ácido glicirretinínico também está envolvido na síntese e libertação de histamina. Face à agressão exercida pela radiação ultravioleta nas células da pele, o sistema imunitário assume o controlo. Os mastócitos e os basófilos são alertados e desencadeiam a libertação de histamina. Este mediador químico difunde-se até atingir os vasos sanguíneos. A histamina, um potente vasodilatador, é responsável pela cor vermelha da pele e pela sensação de calor. 18 β -ácido glicirretinínico bloqueia a síntese de histamina, por inibição da histidina descarboxilase [2,3] e da sua libertação, inibindo o aumento da concentração intracelular de cálcio [3, 4]. O ácido glicirretinínico não tem efeito no prurido induzido pela histamina: não há nenhuma influência na interação entre histamina/recetor histamina H1, uma vez que a histamina é libertada e circula no corpo [5].

• Enoxolona acalma a pele

Estes diferentes aspetos explicam as propriedades anti-inflamatórias do ácido glicirretinínico. *In vivo*, a sua eficácia foi demonstrada em pacientes com dermatite atópica. De facto, a aplicação de um gel de alcaçuz a 2%, por duas semanas, levou a uma redução significativa no eritema, edema e prurido. O creme PO12, contendo ácido glicirretinínico a 2%, é um protetor de pele e é indicado como automedicação para o tratamento local de irritação moderada da pele [6] [7]. Finalmente, o ácido glicirretinínico demonstrou a sua eficácia (em combinação com o ácido hialurónico, um extrato de vitis vinífera e telmesteína) na prevenção e redução de reações cutâneas induzidas pela radioterapia, com uma diminuição das sensações de queimadura, eritema e dermatite [8, 9].

A exposição aos raios UV causa reações químicas e biológicas. A queimadura solar, também chamada de eritema solar ou induzido por raios UV, é caracterizada por um inchaço doloroso e, às vezes, por queimaduras de segundo grau. A queimadura solar causa a libertação de mediadores da inflamação no tecido. A primeira fase da inflamação manifesta-se através de vermelhidão mais ou menos dolorosa, que desaparece quando pressionada, o que mostra que está relacionada com a dilatação dos vasos sanguíneos superficiais da pele.

Esses aspetos demonstram a utilidade do ácido glicirretínico como agente anti-inflamatório. É útil no tratamento de eritema induzido por raios UV, sensações de queimadura e calor. Além disso, o relatório final de avaliação da segurança do ácido glicirretínico mostra que o seu uso em formulações cosméticas não apresenta riscos a uma concentração de 2% [10] e pode impedir o fotoenvelhecimento [11].

► OPINIÃO DO NOSSO ESPECIALISTA

Um ingrediente ativo natural e particularmente promissor, com uma estrutura semelhante à dos corticosteróides, possui um perfil e um grau de atividade bem estabelecidos. A inflamação cutânea responde pouco ou nada a agentes anti-inflamatórios usados noutras áreas (com um efeito essencialmente na via da lipoxigenase). O ácido glicirretínico, através de um mecanismo específico, possui uma atividade semelhante e comparável à da hidrocortisona (aplicação tópica), um corticosteróide de primeira geração, considerado seguro por via cutânea (sem efeitos sistêmicos) e cuja atividade, embora modesta em comparação aos glicocorticóides modernos, é significativa e útil sempre que exista o risco de aplicações repetidas não controladas e riscos associados.

A 2%, podemos considerar que a atividade do 18 β - ácido glicirretínico é comparável à hidrocortisona a 1% [12], especialmente porque a fórmula usa agentes pró-penetrantes e será eficaz contra a irritação, vermelhidão e prurido associados à inflamação da pele (eczema leve, picadas de insetos, eritema solar, queimadura de barbear, sensibilidade alérgica leve etc.). Pode ser benéfico combiná-lo com hidrocortisona a 1%, que pode ser sinergizada [13], ou com outros agentes calmantes com um mecanismo diferente e uma atividade sintomática geralmente mais fraca, como extratos de bisabolol, alantoina ou aveia. Não há evidências que nos levem a acreditar que concentrações mais altas possam produzir melhores resultados. Embora o perfil de segurança seja satisfatório, a concentração de 2%, como medida de precaução, não deve ser usada ao longo de muito tempo (limitado ao uso agudo - de alguns dias a algumas semanas).

► DOSE EFICAZ

Segundo todas as publicações e estudos científicos, os usos habituais deste ingrediente ativo e a opinião do nosso especialista, conclui-se o uso do ingrediente Enoxolona Ativo Puro na concentração de 2%, isto é, 1900 mg/100 ml (285 mg por frasco de 15 ml).

► REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Administration of glycyrrhetic acid: significant correlation between serum levels and the cortisol/cortisone-ratio in serum and urine. Heilmann P, Heide J, Hundertmark S, Schöneshöfer M. Exp Clin Endocrinol Diabetes . 1999;107(6):370-8. Abstract.
- [2] Actifs et additifs en cosmétologie. Martini MC et Seiller M. 3ème édition. p 633-634. 2006
- [3] Effects of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on dexamethasone-induced changes in histamine synthesis of mouse mastocytoma P-815 cells and in histamine release from rat peritoneal mast cells. Imanishi N et al., Biochem Pharmacol. 38(15):2521-6. 1989.
- [4] Inhibition of histamine synthesis by glycyrrhetic acid in mast cells cocultured with Swiss 3T3 fibroblasts. Lee YM et al., Int Arch Allergy Immunol. 110(3):272-7. 1996.
- [5] «Glycyrrhetic acid prevents cutaneous scratching behavior in mice elicited by substance P or PAR-2 agonist. » Akasaka Y, Yoshida T, Tsukahara M, Hatta A, Inoue H. Eur J Pharmacol 670, n° 1 (2011): 175-9.
- [6] VIDAL p.1640
- [7] The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. J Dermatolog Treat. 2003 Sep;14(3):153-7. Abstract.
- [8] A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis. Leonardi MC et al., Eur J Dermatol. 18(3):317-21. 2008
- [9] A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. Primavera G et al., Cutan Ocul Toxicol. 25(3):165-71. 2006.
- [10] Final Report on the Safety Assessment of Glycyrrhetic Acid, Potassium Glycyrrhetinate, Disodium Succinoyl Glycyrrhetinate, Glycerol Glycyrrhetinate, Glycyrrhetinyl Stearate, Stearyl Glycyrrhetinate, Glycyrrhizic Acid, Ammonium Glycyrrhizate, Dipotassium Glycyrrhizate, Disodium Glycyrrhizate, Trisodium Glycyrrhizate, Methyl Glycyrrhizate, and Potassium Glycyrrhizate. F.A. Andersen. International Journal of Toxicology. 26(2): 79-112. 2007
- [11] "The protective effect of 18 β -Glycyrrhetic acid against UV irradiation induced photoaging in mice. » Kong SZ, Chen HM, Yu XT, Zhang X, Feng XX, Kang XH, Li WJ, Huang N, Luo H, Su ZR. Exp Gerontol. 61 (2015): 147-55.
- [12] Clinical evaluation of carbenoxolone in balanitis. G. W. CSONKA Aim M. MURRAY. Brit. J. Vener. Dis. (1971) 47, 179.
- [13] Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. Teelucksingh S., Mackie A.D.R., Burt D., Mc Intyre M.A., Brett L. and Edwards C.R.W. The Lancet, 1990, 1060-1063.

Estas informações, em nenhum caso, deverão ser consideradas informações médicas, vinculativas e das quais decorra qualquer responsabilidade. É lícita a utilização ou a reprodução das informações disponibilizadas apenas para fins exclusivamente privados, e sem fins comerciais diretos ou indiretos. Quem, com dolo ou mera culpa, violar ilicitamente o direito de autor ou os direitos conexos de outrem, fica obrigado a indemnizar a parte lesada pelas perdas e danos resultantes da violação, nos termos dos artigos 75.º, n.º 2, al. a) e 211.º do Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos.