

Saffron Extrato

(Crocus sativus; 0,3% safranal)

Antioxidante e anti-inflamatória

Minimiza os sintomas associados à depressão e ansiedade

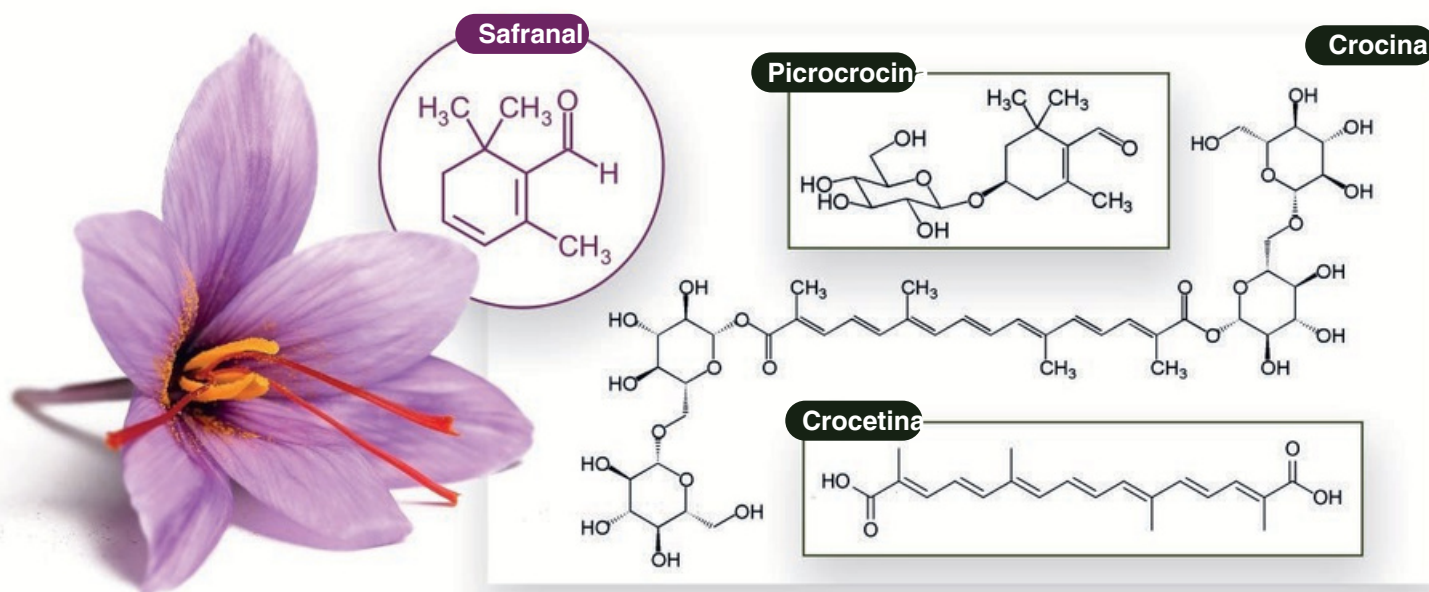
Auxilia no controle da saciedade e redução da fome

Atividade neuro e cardioprotetora

O QUE É?

O Saffron é um extrato derivado dos estigmas vermelhos das flores de Crocus Sativus (popularmente conhecido como o safranal um dos seus principais constituintes bioativos. 1

Diversos estudos têm demonstrado que o Saffron pode apresentar importantes propriedades terapêuticas que auxiliam no manejo de distúrbios de humor, redução da ansiedade, estresse e sintomas relacionados à depressão. Além disso, tem sido demonstrado que o Saffron pode auxiliar no controle da ingestão alimentar, da saciedade e nos níveis glicêmicos, contribuindo para o gerenciamento do peso corporal. Ainda, exerce função antioxidante e anti-inflamatória que conferem propriedades neuro e cardioprotetoras, auxiliando na prevenção de diversas doenças crônicas. 2-5



— QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

O Saffron extrato possui diversos constituintes bioativos, tais como compostos fenólicos, flavonoides, vitaminas e carotenoides. Dentre estes, destacam-se quatro (Figura 1), que estão associados às atividades farmacológicas atribuídas ao Saffron. Crocinas e crocetas (produto de hidrólise de crocinas) são carotenoides responsáveis pela coloração característica do Saffron. Picrocrocina é um glicosídeo responsável pelo sabor amargo, que após o processamento dos estigmas, é convertido para o seu metabólito bioativo, o safranal. O safranal compreende 70% da fração volátil do extrato, e está associado ao seu aroma característico. Estes constituintes podem exercer no organismo humano funções antioxidantes, e anti-inflamatórias, bem como modular a neurotransmissão serotoninérgica. 7–10

O efeito antioxidante de *Crocus sativus* está associado aos seus diferentes constituintes, especialmente flavonoides e carotenoides. O estresse oxidativo ocorre a partir do desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e outros radicais livres, e o nível de antioxidantes endógenos, estando diretamente relacionado à patogênese de diferentes doenças, como aterosclerose, depressão, diabetes e obesidade, entre outras. O potente efeito antioxidante do Saffron ocorre principalmente a partir da doação de prótons pelos constituintes do extrato às espécies reativas no organismo, neutralizando-os. Além disso, estudos demonstram que os compostos de *Crocus sativus* podem reduzir a peroxidação lipídica induzida por ROS e aumentar a atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione redutase (GR), e por consequência, a defesa antioxidante do organismo. 2,3,11-13

Ainda, ao Saffron pode ser atribuída propriedade anti-inflamatória, através da redução da expressão dos mediadores pró- inflamatórios TNF- α , IL-6 e IL-1 β , e aumento da expressão das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10. Adicionalmente, Saffron demonstrou atividade inibitória contra as enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2). As enzimas COX-1 e COX-2 estão envolvidas na via metabólica do ácido araquidônico (AA), convertendo-o a prostaglandina H₂ (PGH₂), precursor de prostaglandina E₂ (PGE₂). A PGE₂, por sua vez, é um potente

mediador inflamatório. Desta forma, a inibição destas enzimas pelos fitoquímicos presentes em *Crocus sativus* limita a produção de PGE₂, diminuindo a presença deste mediador no organismo e resultando em um efeito anti-inflamatório. 7,9,13–17

Os mecanismos de ação antioxidante e anti-inflamatório estão associados também às propriedades neuro e cardioprotetora, bem como ação hipolipemiante do Saffron. Tem sido demonstrado que o efeito cardioprotetor do Saffron está relacionado com a redução da peroxidação lipídica no miocárdio, modulação do estresse oxidativo e diminuição dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) e creatinina-quinase (CK-MB), marcadores bioquímicos de alteração da função cardíaca. O efeito hipolipemiante pode ser atribuído especialmente ao aumento das enzimas antioxidantes SOD e CAT. Além disso, estudos demonstram que o Saffron está associado à redução dos níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL e VLDL. Em conjunto, estes fatores contribuem para o efeito cardioprotetor, limitando o desenvolvimento de doenças como aterosclerose e infarto do miocárdio. 18–21

Estudos têm associado os efeitos antidepressivos do Saffron com o aumento dos níveis de serotonina no sistema nervoso central (SNC), decorrente da modulação deste sistema de neurotransmissão pelos compostos bioativos do extrato. Mais especificamente, os constituintes do Saffron atuam inibindo a recaptação de serotonina nas fendas sinápticas, o que mantém a disponibilidade de serotonina no cérebro por mais tempo. A serotonina é um neurotransmissor responsável pela modulação de diversas funções no organismo, tendo efeitos na regulação do humor, estresse, apetite, sono e memória. Desta forma, o aumento dos níveis de serotonina no SNC por meio da intervenção dietética com *Crocus sativus* pode contribuir para o manejo da depressão, ansiedade e regulação do humor e do estresse. O aumento dos níveis de serotonina também tem sido associado ao aumento da sensação de saciedade, evitando o desejo compulsivo por alimentos e reduzindo o ganho de peso associado ao consumo alimentar excessivo. Outros mecanismos considerados para o controle de peso associado ao Saffron incluem o bloqueio da digestão da gordura na dieta através da inibição da lipase pancreática, a supressão de citocinas inflamatórias que auxiliam na diferenciação dos adipócitos, e o aumento do metabolismo de lipídios no organismo. 5,10,22–24



EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

— SINTOMAS ASSOCIADOS À DEPRESSÃO E ANSIEDADE

A depressão é um distúrbio psiquiátrico frequente na população mundial, caracterizado por sintomas psicológicos, comportamentais e fisiológicos. O transtorno da ansiedade generalizada também é um distúrbio psiquiátrico comum, sendo caracterizado por inquietação, dificuldade de concentração, irritabilidade, preocupação excessiva, fadiga e alterações do sono e do humor. Diversos fármacos são utilizados para o tratamentos destas condições, no entanto, estas opções farmacológicas costumam estar frequentemente associadas a efeitos adversos indesejados, justificando assim a busca de novas alternativas terapêuticas. Neste contexto, Saffron é uma planta com conhecido efeito antidepressivo e ansiolítico devido à modulação do sistema serotoninérgico no sistema nervoso central. Evidências pré-clínicas e clínicas demonstram que vários de seus componentes, incluindo crocina e safranal, podem auxiliar no manejo dos sintomas associados à depressão e aos distúrbios de ansiedade. Um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado com 60 pacientes (homens e mulheres, faixa etária de 18 a 70 anos), sendo administrado 50 mg de Saffron, duas vezes ao dia ao longo de 12 semanas. Após o término do período de tratamento, os pacientes que receberam Saffron apresentaram redução significativa dos sintomas relacionados a depressão e dos sintomas de ansiedade quando comparados com o grupo placebo. A avaliação classificou os indivíduos através da utilização de ferramentas psicológicas BDI (Inventário de Depressão de Beck) e BAI (Inventário de Ansiedade de Beck), utilizadas para determinar os diferentes níveis de depressão e ansiedade, respectivamente.

— INGESTÃO DE ALIMENTOS E GERENCIAMENTO DE PESO

A compulsão por alimentos, principalmente os ultraprocessados, é um comportamento alimentar no qual há alta ingestão alimentar em um curto intervalo de tempo, frequentemente associada ao estresse e gatilhos psicológicos, que pode também predispor ao ganho de peso e obesidade. Já foi demonstrado que o extrato de Saffron pode inibir a recaptação de serotonina e aumentar os níveis deste neurotransmissor no sistema nervoso central. A serotonina, por sua vez, está envolvida na redução do estresse e no aumento da sensação de saciedade e, desta forma, Saffron poderia atuar na modulação do apetite e no gerenciamento de peso. Neste sentido, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou o comportamento alimentar, bem como as alterações do peso corporal após o tratamento com um extrato patenteado de *Crocus sativus* padronizado em safranal. Sessenta mulheres com sobrepeso receberam o tratamento com placebo ou com Saffron por um período de 8 semanas. Ao final do estudo, no grupo que recebeu o tratamento com o extrato de *Crocus sativus* foi observada uma redução significativa do peso corporal em comparação ao grupo que recebeu placebo. A redução de peso foi associada ao aumento da sensação de saciedade e diminuição da ingesta alimentar compulsiva.

— OUTRAS EVIDÊNCIAS

Estudos pré-clínicos têm demonstrado que Saffron pode promover redução dos níveis glicêmicos através da modulação do estresse oxidativo e da inflamação. Uma meta-análise com 15 estudos clínicos que avaliaram o efeito do Saffron sobre os índices glicêmicos, de insulina e hemoglobina glicada (HbA1C) de 1139 pacientes (faixa etária 18 a 70 anos), demonstrou que este extrato é eficaz em reduzir significativamente os níveis destes marcadores bioquímicos quando comparados com os grupos placebo. Desta forma, Saffron pode ser considerado uma alternativa promissora para o tratamento adjuvante de pacientes hiperglicêmicos.

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais frequente de demência, caracterizada pela diminuição lenta e progressiva da função cognitiva. Inúmeras evidências pré-clínicas sugerem que o Saffron pode inibir a agregação e deposição da proteína beta-amiloide no SNC e, portanto, atuar como uma alternativa terapêutica para a prevenção e tratamento da DA. Em dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados, o Saffron demonstrou melhorar a função cognitiva de pacientes com doença de Alzheimer de grau leve a moderado. No primeiro estudo (46 pacientes, homens e mulheres com idade superior a 55 anos), os pacientes receberam 15 mg de Saffron, duas vezes ao dia por 16 semanas. No segundo estudo (55 adultos, homens e mulheres com idade superior a 55 anos), 15 mg de Saffron foram administrados aos pacientes duas vezes ao dia, e seu efeito foi comparado à administração de donepezila (5 mg), duas vezes ao dia, ao longo de 22 semanas. Em ambos os estudos, foi relatado que Saffron melhorou significativamente a função cognitiva dos pacientes quando comparado com o grupo tratado com placebo. Adicionalmente, o segundo estudo também demonstrou que a eficácia do Saffron em melhorar o escore de cognição dos pacientes foi semelhante à eficácia do medicamento donepezila.

Além disso, o efeito do Saffron tem sido estudado em alguns distúrbios ginecológicos, principalmente na síndrome pré-menstrual, popularmente conhecida como tensão pré-menstrual (TPM). A TPM é um conjunto de sintomas emocionais, físicos, psicológicos e de humor que ocorre após a ovulação e antes do início do período menstrual. É caracterizada por irritabilidade, ansiedade, labilidade emocional, depressão, cefaleia, edema e mastalgia. Um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo foi realizado para investigar o efeito do Saffron no alívio dos sintomas da TPM. Para isso, 50 mulheres (faixa etária de 20 a 45 anos) apresentando ciclos menstruais regulares e sintomas de TPM por pelo menos 6 meses receberam 15 mg de Saffron duas vezes ao dia. Ao final do estudo, observou-se uma diferença significativa no alívio dos sintomas da TPM nestas pacientes.^{30,31} Ainda, inúmeros ensaios pré-clínicos demonstram que o *Crocus sativus* desempenha importante função na prevenção e tratamento de vários tipos de tumores. O efeito antitumoral de *Crocus sativus* está associado, principalmente, ao mecanismo de ação antioxidante. Adicionalmente, estudos indicam que o Saffron pode inibir a síntese de DNA e RNA celular e induzir apoptose em células de câncer de cólon, pâncreas e bexiga.^{8,1}

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL: 30 a 180 mg ao dia

OBSERVAÇÕES:

Crocus sativus pode induzir efeitos estimulantes no útero, em doses elevadas, pode promover o aborto e hemorragias. Desta forma, seu uso é contraindicado durante a gravidez. 1,3

**ESTE INSUMO DEVE SER UTILIZADO SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA
OU DE OUTRO PROFISSIONAL DE SAÚDE HABILITADO.**

Informativo destinado a profissionais de saúde.



LITERATURAS CONSULTADAS

1. Moshiri M, Vahabzadeh M, Hosseinzadeh H. Clinical applications of saffron (*Crocus sativus*) and its constituents: A review. *Drug Res (Stuttg)*. 2015;65(6):287-295. doi:10.1055/s-0034-1375681 2. Rahaiee S, Moini S, Hashemi M, Shojasadati SA. Evaluation of antioxidant activities of bioactive compounds and various extracts obtained from saffron (*Crocus sativus* L.): a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(4):1881-1888. doi:10.1007/s13197-013-1238-x 3. Bukhari SI, Manzoor M, Dhar MK. A comprehensive review of the pharmacological potential of *Crocus sativus* and its bioactive apocarotenoids. *Biomed Pharmacother*. 2018;98:733-745. doi:10.1016/j.biopha.2017.12.090 4. Shafi ee M, Arekhi S, Omranzadeh A, Sahebkar A. Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *J Affect Disord*. 2018;227(November 2017):330-337. doi:10.1016/j.jad.2017.11.020 5. Mashmoul M, Azlan A, Khaza'Al H, Yusof BNM, Noor SM. Saffron: A natural potent antioxidant as a promising anti-obesity drug. *Antioxidants*. 2013;2(4):293-308. doi:10.3390/antiox2040293 6. Bolhassani A. Bioactive Components of Saffron and Their Pharmacological Properties. Vol 58. 1st ed. Elsevier B.V.; 2018. doi:10.1016/B978-0-444-64056-7.00010-6 7. Lopresti AL, Drummond PD. Saffron (*Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2014;29(6):517-527. doi:10.1002/hup.2434 8. Christodoulou E, Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Valsami G. Saffron: A natural product with potential pharmaceutical applications. *J Pharm Pharmacol*. 2015;67(12):1634-1649. doi:10.1111/jphp.12456 9. Zeinali M, Zirak MR, Rezaee SA, Karimi G, Hosseinzadeh H. Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of *Crocus sativus* (Saffron) and its main active constituents: A review. *Iran J Basic Med Sci*. 2019;22(4):334-344. doi:10.22038/ijbms.2019.34365.8158 10. Hausenblas HA n., Saha D, Dubyak PJ ea., Anton SD ougla. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med*. 2013;11(6):377-383. doi:10.3736/jintegrmed2013056 11. Rahmani AH, Khan AA, Aldebasi YH. Saffron (*Crocus sativus*) and its active ingredients: Role in the prevention and treatment of disease. *Pharmacogn J*. 2014;9(6):873-879. doi:10.5530/pj.2017.6.137 12. Bathaie SZ, Mousavi SZ. New applications and mechanisms of action of saffron and its important ingredients. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50(8):761-786. doi:10.1080/10408390902773003 13. Boskabady MH, Farkhondeh T. Antiinflammatory, Antioxidant, and Immunomodulatory Effects of *Crocus sativus* L. and its Main Constituents. *Phyther Res*. 2016;30(7):1072-1094. doi:10.1002/ptr.5622 14. Asbaghi O, Sadeghian M, Sadeghi O, et al. Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Phyther Res*. 2020;(April):1-13. doi:10.1002/ptr.6748 15. Tamaddonfard E, Farshid AA, Eghdami K, Samadi F, Erfanparast A. Comparison of the effects of crocin, safranal and diclofenac on local inflammation and inflammatory pain responses induced by carrageenan in rats. *Pharmacol Reports*. 2013;65(5):1272-1280. doi:10.1016/S1734-1140(13)71485-3 16. Xu G-L, Li G, Ma H-P, Zhong H, Liu F, Ao G-Z. Preventive Effect of Crocin in Inflammation and in LPS-Challenged RAW 264.7 Cells. *J Agric Food Chem*. 2009;57:8325-8330. doi:10.1021/jf901752f 17. Choi SH, Aid S, Bosetti F. The distinct roles of cyclooxygenase-1 and -2 in neuroinflammation: implications for translational research. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(4):174-181. doi:10.1016/j.tips.2009.01.002 18. Mehdizadeh R, Parizadeh MR, Khooei AR, Mehri S, Hosseinzadeh H. Cardioprotective effect of saffron extract and safranal in isoproterenol-induced myocardial infarction in wistar rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16(1):56-63. doi:10.22038/ijbms.2013.249 19. Razavi BM, Hosseinzadeh H, Movassaghi AR, Imenshahidi M, Abnous K. Protective effect of crocin on diazinon induced cardiotoxicity in rats in subchronic exposure. *Chem Biol Interact*. 2013;203(3):547-555. doi:10.1016/j.cbi.2013.03.010 20. Asdaq SMB, Inamdar MN. Potential of *Crocus sativus* (saffron) and its Constituent, Crocin, as Hypolipidemic and Antioxidant in Rats. *Appl Biochem Biotechnol*. 2010;162(2):358-372. doi:10.1007/s12010-009-8740-7 21. Sheng L, Qian Z, Zheng S, Xi L. Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: Crocin inhibits pancreatic lipase. *Eur J Pharmacol*. 2006;543(1-3):116-122. doi:10.1016/j.ejphar.2006.05.038 22. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*. 2009;60:355-366. doi:10.1146/annurev.med.60.042307.110802 23. Gout B, Bourges C, Paineau-Dubreuil S. Satiereal, a *Crocus sativus* L extract, reduces snacking and increases satiety in a randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women. *Nutr Res*. 2010;30(5):305-313. doi:10.1016/j.nutres.2010.04.008 24. Siddiqui M, Saleh MM, Basharruddin SBB, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.): As an antidepressant. *J Pharm Bioallied Sci*. 2018;10(4):173. doi:10.4103/jpbs.jpbs_83_18 25. Mazidi M, Shemshian M, Mousavi SH, et al. A double-blind, randomized and placebo-controlled trial of Saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of anxiety and depression. *J Complement Integr Med*. 2016;13(2):195-199. doi:10.1515/jcim-2015-0043 26. Shafi ee M, Arekhi S, Omranzadeh A, Sahebkar A. Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *J Affect Disord*. 2018;227:330-337. doi:10.1016/j.jad.2017.11.020 27. Sohaei S, Hadi A, Karimi E, Arab A. Saffron supplementation effects on glycemic indices: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Food Prop*. 2020;23(1):1386-1401. doi:10.1080/10942912.2020.1807567 28. Akhondzadeh S, Shafi ee Sabet M, Harirchian MH, et al. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;207(4):637-643. doi:10.1007/s00213-009-1706-1 29. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian MH, et al. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(5):581-588. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01133.x 30. Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, et al. *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(4):515-519. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01652.x 31. Pirdadeh Beiranvand S, Shams Beiranvand N, Behboodi Moghadam Z, et al. The effect of *Crocus sativus* (saffron) on the severity of premenstrual syndrome. *Eur J Integr Med*. 2016;8(1):55-61. doi:10.1016/j.eujim.2015.06.003