



FIGURA 1. Açafrão (*Crocus sativus* L.). Foto: Joe McUbed.

Potencial terapêutico do açafrão (*Crocus sativus* L.) na síndrome metabólica

Revilane Parente de Alencar Britto^a
Rogério da Silva Veiga^b
Maria Cristina Marcucci^c

^a Centro de Recuperação e Educação Nutricional. Hospital Geral do Estado Prof. Osvaldo Brandão Vilela. Maceió, Alagoas, Brasil.

^b Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. R. Vila Buarque, São Paulo, Brasil.

^c Departamento de Biopatologia Bucal, Faculdade de Odontologia da UNESP-São José dos Campos, Brasil.

Endereço para correspondência:

Revilane P. de Alencar Britto
Av. Dr. Antônio Gouveia, 241 – Maceió-AL
CEP – 57030-170
rpab_al@hotmail.com / rbrittof@uol.com.br

T. 82.2126.0747 – 82.99306.9966

Resumo

Ao longo das últimas três décadas, aumentou o interesse da comunidade científica em investigar o uso de açafrão (*Crocus sativus* L.) como um potencial agente terapêutico ou preventivo para uma série de condições de saúde. A presente revisão aborda o papel terapêutico do açafrão e seus produtos na cardioproteção, aterosclerose, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, resistência à insulina e obesidade. A maioria das propriedades terapêuticas do açafrão são devido à presença dos carotenóides (crocina, crocetina e safranal) desempenhando um importante papel antioxidante e anti-inflamatório, suprimindo citocinas próinflamatórias e espécies reativas de oxigênio, reduzindo o estresse oxidativo, a peroxidação lipídica, disfunção endotelial, aterosclerose, HAS, dislipidemia, resistência à insulina e ao apetite. Maiores evidências são necessárias para investigar os benefícios e os mecanismos moleculares de ação, doses e toxicidade do açafrão e seus constituintes em humanos.

Palavras chave

Crocus sativus, açafrão, doença cardiovascular, antioxidantes, anti-inflamatórios, síndrome metabólica.

Potencial terapéutico del azafrán (*Crocus sativus* L.) en el síndrome metabólico

Resumen

Durante las últimas tres décadas ha aumentado el interés de la comunidad científica en investigar el uso de azafrán (*Crocus sativus* L.) como un potencial agente terapéutico o preventivo para una serie de enfermedades. La presente revisión aborda el papel terapéutico del azafrán y sus productos en la cardioprotección, aterosclerosis, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes, resistencia a la insulina y obesidad. La mayoría de las propiedades terapéuticas del azafrán son debido a la presencia de los carotenoides (crocina, crocetina y safranal) desempeñando un importante papel antioxidante y antiinflamatorio, suprimiendo citocinas pro-inflamatorias y especies reactivas de oxígeno, reduciendo el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica, disfunción endotelial, aterosclerosis, HAS, dislipidemia, resistencia a la insulina y el apetito. Se necesitan más pruebas para investigar los beneficios y los mecanismos moleculares de acción, dosis y toxicidad del azafrán y sus constituyentes en humanos.

Palabras clave

Crocus sativus, azafrán, enfermedad cardiovascular, antioxidantes, antiinflamatorios, síndrome metabólico.

Potential therapeutic of saffron (*Crocus sativus* L.) in the metabolic syndrome

Abstract

Over the last three decades, the interest of the scientific community in investigating the use of saffron (*Crocus sativus* L.) as a potential therapeutic or preventive agent for a number of health conditions has increased. The purpose of this review is to examine the therapeutic role of saffron and its products in cardioprotection, atherosclerosis, dyslipidemia, systemic arterial hypertension (HAS), diabetes, insulin resistance and obesity. Most of the therapeutic properties of saffron are due to the presence of carotenoids (crocin, crocetin and safranal) playing an important antioxidant and anti-inflammatory role, suppressing pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen species, reducing oxidative stress, peroxidation lipid metabolism, endothelial dysfunction, atherosclerosis, hypertension, dyslipidemia, insulin resistance and appetite. Further evidence is needed to investigate the benefits and molecular mechanisms of action, doses, and toxicity of saffron and its constituents in humans.

Key words

Crocus sativus, saffron, cardiovascular disease, antioxidants, anti-inflammatory, metabolic syndrome.

Introdução

A história do uso do *Crocus sativus* L., um membro da família *Iridaceae*, popularmente conhecido como açafrão, remonta 5000 anos. Atualmente, os principais produtores são o Irã e a Espanha. Tem sido considerada a especiaria mais cara e desejada da gastronomia mundial ^(1,2).

Análises químicas dos estigmas da planta indicaram a presença de mais de 150 compostos voláteis e não voláteis. Aproximadamente 12% de sua composição nutricional é composta por proteína, 5% de gordura, 5% de minerais, principalmente magnésio, cálcio, ferro, potássio, fósforo e sódio e vitaminas como a tiamina e riboflavina ⁽³⁾, 5% de fibra e 63% de açúcares, além de vários compostos bioativos, como terpenos, compostos fenólicos, flavonoides (quercetina, kempferol, antocianinas) e carotenoides, tais como o licopeno, α e β -caroteno e zeaxantina, entre outros ^(4,5).

No entanto, os quatro principais carotenóides encontrados e estudados do açafrão são a crocina, a crocetina (responsável pela coloração e precursora natural da crocina), picrocrocina (monoterpeno precursor de glicosídeos do sa-

franal, produto da degradação da zeaxantina e responsável pelo gosto da planta) e o safranal responsável pelo aroma ⁽⁶⁾. Apesar de terem sido identificados mais de 40 compostos relacionados ao aroma do açafrão, 65% deste vêm do safranal ⁽⁷⁾.

A alta concentração de pigmentos carotenóides presentes nos estigmas das flores de açafrão contribuem para o perfil de cor deste tempero. O seu pigmento é muito valorizado na culinária, indústria alimentar e cosmetologia como corante e conservante. Por sua ação, o açafrão é muito utilizado na medicina tradicional sua ação expectorante, antidepressiva, analgésica, anticonvulsivante e antiespasmódica ⁽²⁾. Ao longo das últimas três décadas, aumentou o interesse da comunidade científica em investigar o uso de açafrão (pétalas e estigmas) e seus constituintes bioativos como um potencial agente terapêutico ou preventivo para uma série de condições de saúde, incluindo várias doenças crônicas não transmissíveis. A maioria das propriedades terapêuticas da planta são associadas particularmente a presença dos carotenóides desempenhando um importante papel antioxidante e anti-inflamatório ^(2, 8-12). A presente revisão aborda o papel terapêutico do açafrão e seus

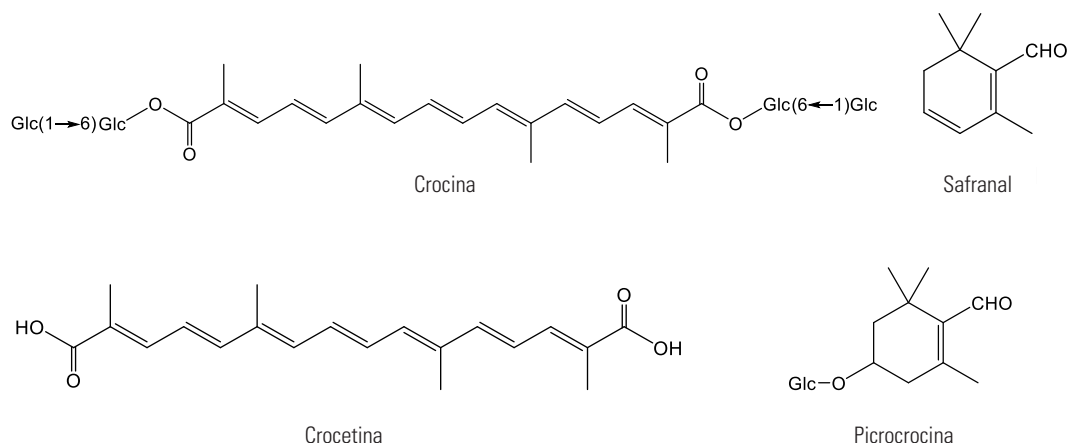


FIGURA 2. Estrutura química dos principais componentes do açafrão.

produtos na cardioproteção, aterosclerose, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, resistência à insulina e na obesidade.

Método

A pesquisa compreende o levantamento bibliográfico de artigos publicados no período de 2006 a março de 2019 disponíveis nas base de dados Pubmed, ferramenta de pesquisa da base Medline (Medical Literature, Analysis and Retrieval System Online) e Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), utilizando os seguintes termos em inglês e/ou seus correspondentes em português para busca de palavras chaves: "saffron", "*Crocus sativus*"; "*Crocus sativus* and cardioprotection", "*Crocus sativus* and atherosclerosis", "*Crocus sativus* and hypertension", "*Crocus sativus* and dyslipidemia", "*Crocus sativus* and diabetes", "*Crocus sativus* and insulin resistance", "*Crocus sativus* and insulin sensitivity", "*Crocus sativus* and obesity", "*Crocus sativus* and anti-inflammatory", "*Crocus sativus* and antioxidant", "*Crocus sativus* and safety", "*Crocus sativus* and toxicity".

Atividades descritas

Efeito antioxidante

Em células normais, a geração de espécies reativas de oxigênio (EROS) é um processo normal, no entanto, o desequilíbrio entre a produção e a eliminação de EROS pode levar ao aumento do nível de EROS no corpo resultando em uma condição conhecida como "estresse oxidativo", que é con-

siderada uma das principais causas de inúmeras doenças, incluindo as doenças cardiovasculares (DCV), doenças neurodegenerativas, diabetes, obesidade, câncer, entre outras⁽³¹⁾. Os mecanismos associados aos efeitos terapêuticos do *C. sativus* (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos ainda não foram totalmente elucidados, no entanto, a maioria das atividades farmacológicas da planta tem sido associada as propriedades biológicas antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras do açafrão^(6, 7, 19, 31).

Dentre os efeitos benéficos do açafrão (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos certamente o potencial antioxidante tem sido o mais investigado^(7, 11). A atividade antioxidante deve-se principalmente à presença dos compostos bioativos como os compostos fenólicos, flavonoides, taninos e carotenóides, dentre eles os mais estudados são a safranal, crocina e crocetina⁽⁶⁾. *C. sativus* (pétala e/ou estigma) e seus componentes podem ser eficaz no gerenciamento de doenças através da inibição da peroxidação lipídica e estresse oxidativo, a partir do aumento de enzimas antioxidantes endógenas incluindo GSH-Px, catalase, glutatona-S-transferase e SOD, através da redução de vários marcadores pró-oxidantes e pró-inflamatórios como a 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, um marcador de dano oxidativo ao DNA e associado a várias patologias crônicas degenerativas além da redução do malondialdeído (MDA), da xantina oxidase⁽⁵⁾, do radical hidroxila, e de seus efeitos quelantes de metal pesado^(5, 6, 11).

Os estudos sugerem que o impacto do açafrão (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos na redução na

produção intracelular de EROS tem sido tão eficaz quanto a observada com o uso de compostos fenólicos ^(4,10) e da vitamina E ^(5, 11, 29).

Efeito anti-inflamatório

A inflamação desempenha um papel importante na patogênese de várias doenças. Portanto, o controle do processo inflamatório é um tema muito investigado na área de saúde. O processo inflamatório é ativado por uma desregulação dos sistemas antioxidantes e pró-oxidantes, das citocinas e marcadores pró-inflamatórios e da resposta imune exacerbada ⁽³¹⁾. Os efeitos preventivos do extrato do estigma do açafrão e seus compostos sobre a inflamação tecidual foi investigado usando modelos animais diferentes. Autores observaram o poder do extrato em impedir o aumento dos leucócitos totais, dos eosinófilos e adicionar do número de linfócitos e da endotelina, além do efeito inibitório no receptor de histamina (H1) ⁽²⁴⁾. A redução da imunorreatividade e expressão de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-13, NF- κ B, ciclooxigenase (COX 1 e 2) e PGE₂ e das MAPKs, também foi observada, assim como o aumento da expressão de IL-10, propondo uma atividade anti-inflamatória da planta ⁽⁸⁾.

Em resumo, os potenciais mecanismos do efeito anti-inflamatório do açafrão (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos precisam ser completamente elucidados, entretanto, algumas vias metabólicas já têm sido descritas ^(9, 22, 29, 34).

- Efeito antioxidante ou aumento da expressão de genes ou proteínas antioxidantes.
- Atenuação da sinalização de estresse do retículo endoplasmático.
- Bloqueio de citocinas pró-inflamatórias ou quinases mediadas por endotoxina e fatores de transcrição.
- Supressão da expressão de genes indutores da inflamação.

Essas descobertas em conjunto, sugerem que o açafrão e seus metabólitos possam ser eficazes tanto na prevenção como no tratamento de várias patologias que tem como base particularmente os processos inflamatórios desencadeados por EROS e citocinas pró-inflamatórias.

Efeito cardioprotetor

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no mundo e a aterosclerose, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e a síndrome metabólica constituem os principais fatores etiológicos de morbimortalidade cardiovascular ⁽¹²⁻¹⁵⁾. Relatos na literatura indicam que a

incidência de DCV são visivelmente mais baixas nas partes geográficas onde o açafrão tem sido utilizado diariamente, na dieta de seus habitantes ⁽¹⁰⁾. Pesquisas *in vivo* e *in vitro*, e/ou estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que o açafrão (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos podem trazer benefícios na cardioproteção ⁽¹⁶⁾, na aterosclerose, na dislipidemia e na hipertensão arterial sistêmica ^(1, 4, 10, 13, 15, 17).

Os efeitos antiateroscleróticos do *C. sativus* têm sido descritos em pesquisas recentes ^(1, 15). Em modelos animais, a administração de crocetina mostrou uma diminuição significativa dos depósitos de colesterol na aorta, da formação das células espumosas e das lesões ateroscleróticas. O mecanismo proposto pelos autores seria o efeito da crocetina na supressão da ativação do fator nuclear (NF- κ B) na aorta e consequentemente, redução da expressão das moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM ⁽¹⁾. Em adição, estudos experimentais mostraram diminuição da estenose aórtica e maior estabilidade da placa aterosclerótica ($p < 0,05$). Esses efeitos pareciam estar associados a uma redução em marcadores pró-inflamatórios como IL-6, TNF- α , MCP-1, mediando uma modificação favorável de mecanismos próinflamatórios ⁽¹⁵⁾.

Por sua vez, a hipertrofia cardíaca, uma condição que precede o estado de insuficiência cardíaca, é induzida pelo estresse da parede ventricular provocado pelas espécies reativas de oxigênio (EROS). Muitos dos eventos de sinalização estimulados por EROS são mediados pela família de proteína quinase ativada por mitógenos (MAPKs). O bloqueio das EROS atenuará a sinalização de MAPKs e inibirá o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca. Estudos recentes demonstraram que o tratamento com antioxidantes inibe a resposta hipertrófica de miócitos cardíacos. Autores mostraram que a crocetina atenua a hipertrofia cardíaca induzida por angiotensina II em miócitos cardíacos de ratos. Os mecanismos moleculares responsáveis pelos efeitos da crocetina na prevenção da hipertrofia cardíaca, ocorrem particularmente através do bloqueio das EROS que leva a inibição da sinalização do NF- κ B bloqueado a inflamação e inibição da sinalização das MAPKs, bloqueando a via de hipertrofia cardíaca, síntese de colágeno e fibrose ⁽¹⁹⁾.

Adicionalmente, outros efeitos relacionados a cardioproteção do açafrão e seus compostos tem sido associados a diminuição em marcadores cardíacos como a desidrogenase láctica, a creatina quinase e a redução do malondialdeído (MDA), um dos produtos da peroxidação lipídica ^(4, 6, 14, 19). Estes fatores, associados com a modulação da atividade de enzimas antioxidantes endógenas como a glutatona peroxidase (GSH-Px), superóxido desmutase (SOD) e cata-

lase, inibem a produção de várias EROS ^(6,11). Extratos do estigma do açafrão mostraram uma atenuação de lesões de isquemia-reperfusão em cardiomiócitos de ratos ⁽¹⁶⁾. Entretanto, parece apresentar resultados controversos na agregação plaquetária ⁽²⁰⁾.

Esse conjunto de fatores reduziu as alterações patológicas e histológicas do miocárdio na hipertrofia cardíaca e na aterosclerose, em modelos experimentais tornando-se uma possível estratégia coadjuvante no tratamento e na evolução da doença cardíaca.

Efeito hipolipemiante

Estudos demonstraram o potencial do açafrão (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos no controle das dislipidemias, através da redução nos níveis de colesterol total, triglicerídeos (TG), LDL colesterol, aumento do HDL-colesterol, redução da oxidação do LDL *in vitro* e *in vivo* e diminuição da apoptose de células endoteliais induzidas pela LDL oxidada, porém alguns estudos em humanos não confirmaram esses achados ^(1, 4, 6, 10, 21, 22).

Por sua vez, o efeito da crocina sobre a redução na absorção de gordura e colesterol também foi investigado. Pesquisadores mostraram que o efeito inibitório sobre a atividade da lipase pancreática, foi similar ao observado com o uso da droga orlistat, sugerindo um efeito hipolipemiante do açafrão ⁽²³⁾.

Vários mecanismos foram propostos por Shafiee *et al.* ⁽¹⁴⁾ para explicar os efeitos hipolipidêmicos do extrato de açafrão (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos incluindo:

- Efeito inibitório nas lipases pancreática e gástrica como um inibidor competitivo, reduzindo a absorção de gordura.
- Efeito estimulante da adiponectina.
- Efeitos moduladores do estresse oxidativo.

Considerando estes efeitos anti-hiperlipidêmicos e antioxidantes, o açafrão poderia ser considerado como um agente promissor no tratamento das dislipidemias.

Efeito anti-hipertensivo

Estudos experimentais e em humanos tem demonstrado o potencial benefício hipotensor da planta (extrato aquoso ou alcoólico do *C. sativus* (pétala e/ou estigma) e seus constituintes crocina e safranal ^(14, 17). Os mecanismos precisos dos efeitos anti-hipertensivos e vasomoduladores ainda não estão claros. No entanto, o aumento nos níveis de óxido nítrico (ON) e da síntese do óxido nítrico endotelial (eNOS), associado às funções vasorelaxantes em



FIGURA 3. Açafrão (*Crocus sativus* L.). Foto: orinocoArt.

células musculares lisas através do bloqueio de canais de cálcio promovendo um efeito vasodilatador, tem sido os mais estudados.

Estes fatores, associados aos efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, além da melhora da função endotelial parecem justificar o potencial efeito hipotensor do *C. sativus* L. e seus constituintes ^(4, 14, 17, 22).

Nesse sentido, os efeitos cardioprotetores do açafrão (pétala e/ou estigma) e seus compostos têm sido associados ao controle da estabilidade da placa aterosclerótica, da hipertrofia cardíaca, da função endotelial, do estresse oxidativo, dos fatores pró-inflamatórios, da melhora da oxigenação tecidual, da dislipidemia e da hipertensão arterial sistêmica, podendo tornar-se uma estratégia cardioprotetora promissora em humanos ^(6, 7, 11, 16).

Efeito no diabetes e resistência insulínica

O diabetes tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada por resistência à insulina e disfunção de células β pancreáticas. Evidências apontam que a apoptose de células β no DM2 é induzida por resposta ao estresse oxidativo e inflamação ⁽²⁴⁾. Nesse contexto, evidências sugerem que indivíduos diabéticos têm menos atividade antioxidante quando comparado a indivíduos saudáveis ⁽⁹⁾. O safranal reduziu o estresse oxidativo e a inflamação, devido a diminuição nos níveis de TNF- α e IL-1 β .

Os autores concluíram que o safranal poderia prevenir o diabetes e suas complicações via supressão da inflamação ⁽²⁴⁾. O efeito do tratamento com crocetina na resistência à

insulina no tecido adiposo também foi avaliado e os pesquisadores mostraram que o açafraão reduziu a fosforilação do receptor de insulina em serina e inibiu o NF- κ B, melhorando a sensibilidade à insulina via receptor de glicose no tecido adiposo ⁽¹¹⁾.

Os efeitos antidiabetogênicos, hipoglicemiantes e na melhora da sensibilidade à insulina da crocetina ⁽²⁵⁾ e do estigma do açafraão foram investigados ⁽²⁶⁾. A crocetina através da regulação dos genes envolvidos no metabolismo lipídico, acelerou a captação hepática e oxidação de ácidos graxos não esterificados e triglicérides, e redução da disponibilidade lipídica para o músculo, diminuindo a acumulação de lipídio no músculo e no fígado, e consequentemente melhorando a sensibilidade à insulina. O açafraão aumentou a captação de glicose e a fosforilação de AMPK (proteína quinase ativada por AMP/ACC (acetil-CoA carboxilase) e MAPKs (proteína quinase ativada por mitógenos), mas não PI 3-quinase (Fosfatidilinositol 3-quinase)/Akt. Adicionalmente, houve um *crossstalk* entre as duas vias de sinalização do metabolismo da glicose em células musculares esqueléticas. Na contramão desses achados, um estudo realizado com pacientes diabéticos, utilizando um grama do estigma do *C. sativus* consumido sob a forma de decocção por 10 minutos associado ao chá preto, durante 8 semanas, não encontrou nenhum benefício, em marcadores de controle glicêmico, perfil lipídico, estresse oxidativo e inflamação ⁽²⁷⁾.

Os possíveis mecanismos responsáveis pelos efeitos antidiabetogênicos e hipoglicemiantes do açafraão (pétala e estigma) e compostos bioativos estão sintetizados na FIGURA 4:

- Regulação da expressão de adiponectina, do fator de necrose tumoral (TNF) e leptina em tecido adiposo branco
- Melhora da sinalização da insulina via fosforilação da AMPK (proteína quinase ativada por AMP)/ACC (acetil CoA carboxilase); indução da via molecular GLUT4 / AMPK, levando ao aumento da absorção de glicose.
- Melhora da sensibilidade à insulina através de caminhos independentes de insulina (AMPK/ACC e MAPKs) e insulino-dependentes (PI 3-quinase/Akt e mTOR).
- Estimulação da liberação de insulina e aumento da expressão e translocação do transportador de glicose (GLUT4)
- Aumento do número de células β imunoreativas no pâncreas.
- Inibição da tirosina fosfatase 1B (PTP1B), regulador negativo da sinalização de insulina.
- Diminuição da neurotoxicidade induzida pela glicose, podendo ser potencialmente útil no tratamento da neuropatia diabética.
- Prevenção de danos às células β por inibição de vias prejudiciais, tais como estresse oxidativo e inflamação, supressão de danos às células β dependentes de caspases e regulação negativa de p53 que está envolvida na apoptose de células.
- Proteção contra o diabetes induzido por estresse oxidativo por potencialização de elementos antioxidantes e eliminação de radicais livres e prevenção da expressão de mediadores inflamatórios envolvidos na resistência à insulina.

Portanto, o açafraão pode ser considerado como um agente terapêutico promissor no tratamento de diabetes e suas complicações, sendo necessário mais estudos clínicos para comprovar esses achados ^(7, 14, 24-26, 28).

Efeito anti obesogênico

A obesidade é uma doença crônica de origem multifatorial que se desenvolve a partir da interação de vários fatores entre eles: sociais, psicológicos, comportamentais, metabólicos, celulares e moleculares. Nos últimos anos, vários estudos têm proposto que o estresse oxidativo, o estado pró-inflamatório e a resistência à insulina estão envolvidos na etiologia da obesidade ⁽²⁹⁻³¹⁾. Uma dieta com alta capacidade anti-inflamatória e antioxidante tem sido inversamente associada à adiposidade central, bio-marcadores de estímulos metabólicos e oxidativos e risco de DCV ⁽³²⁾.

Um estudo randomizado duplo cego placebo-controlado realizado com 60 mulheres com excesso de peso, avaliou a eficácia da suplementação com Satiereal[®], um extrato seco do estigma do açafraão (etanol 30%, relação droga extrato no indicada) em peso corporal e apetite por 8 semanas. Utilizou-se uma dosagem de 176,5 mg duas vezes ao dia (n=31) ou placebo (n=29). A perda ponderal foi significativamente maior no grupo Satiereal[®] do que o placebo após 8 semanas de uso ($p < 0,01$). Numa escala de fome e saciedade o açafraão reduziu o apetite e a necessidade de lanches entre as refeições (55% grupo intervenção *versus* 28% grupo placebo) ($p < 0,05$). A redução do apetite tem sido demonstrada como um efeito colateral após tratamento com açafraão ⁽³³⁾.

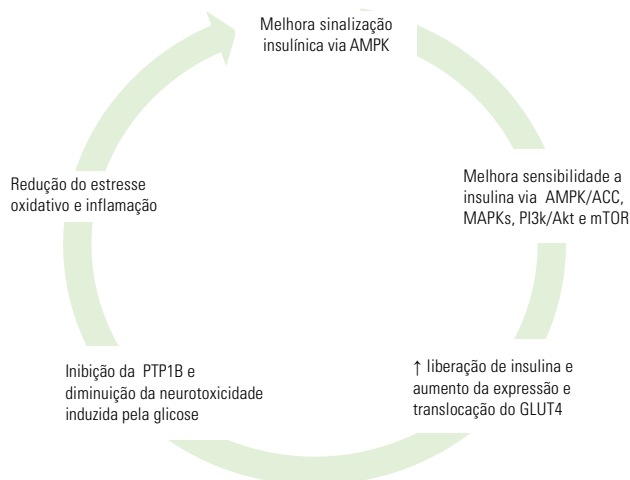


FIGURA 4. Propriedades antiobesogênicas do *Crocus sativus* (pétala e/ou estigma) e compostos bioativos. AMPK: proteína quinase ativada por AMP; AMPK/ACC: proteína quinase ativada por AMP/acetil CoA carboxilase; MAPKs: proteína quinase ativada por mitógenos; PI3k/Akt: fosfatidilinositol 3 quinase/proteína quinase B; mTOR: alvo mamífero da rapamicina.

Embora o possível efeito do açafrão (pétala e/ou estigma) e seus componentes na perda ponderal e seus mecanismos de ação ainda não estejam totalmente elucidados, o extrato do açafrão tem um potencial promissor como planta anti-obesidade através de diferentes funções biológicas:

- Redução da ingestão de calorias bloqueando a digestão da gordura na dieta através da inibição da lipase pancreática.
- Antioxidante.
- Supressão de citocinas inflamatórias e diferenciação de adipócitos pela diminuição da expressão de TNF- α e aumento da adiponectina.
- Redução dos níveis de leptina.
- Redução da ingestão alimentar por aumento da saciedade ou a sensação de plenitude devido ao aumento do nível de neurotransmissores ou hormônios
- Otimização do metabolismo glicídico e lipídico e da sensibilidade a insulina ^(7, 11, 14, 29).

A FIGURA 5 sintetiza as propriedades antiobesogênicas do *Crocus sativus*.

Nessa perspectiva, postula-se que o açafrão (pétala e/ou estigma) e seus componentes, direta ou indiretamente, poderia inibir a fisiopatologia da obesidade e auxiliar no con-

trole ponderal através de seu potencial antioxidante, anti-inflamatório, sensibilizador de insulina ou agente redutor de gordura, no entanto, um maior corpo de evidências é necessário para comprovar estes achados em humanos ^(23, 29). Os efeitos terapêuticos do *Crocus sativus* (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos encontram-se resumidos na TABELA 1.

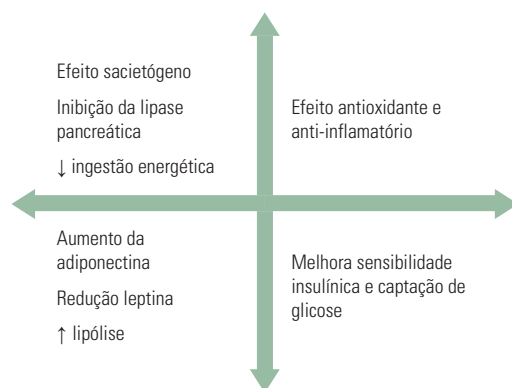


FIGURA 5. Propriedades antiobesogênicas do *Crocus sativus* L. (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos.

TABELA 1. Efeitos terapêuticos do açafrão (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos.

- Antioxidante
- Anti-inflamatório
- Antiaterosclerótico
- Cardioprotetor
- Redutor do estresse oxidativo e da peroxidação lipídica
- Hipolipemiante
- Hipoglicemiante e sensibilizador de insulina
- Hipotensor
- Controle de peso e saciedade

Doses e segurança

Nos estudos realizados em seres humanos as doses do estigma do açafrão variaram de 20 a 200 mg ao dia, sem registro algum de toxicidade⁽⁴⁾, sendo que na maioria deles as doses ofertadas foram entre 30-100 mg/dia^(12, 21, 35, 36). Uma dosagem de 15 mg/dia foi utilizada em um estudo em associação com outras plantas, sem relatos de interações⁽²⁾. A toxicidade aguda e subaguda de safranal foi estudada em ratos e camundongos em 2 e 21 dias, respectivamente. Nos testes hematológicos, foram observados uma diminuição significativa na contagem de hemácias, hematócrito, hemoglobina e plaquetas, além de redução nos níveis séricos de colesterol, triglicérides e fosfatase alcalina. Por sua vez, houve aumento na desidrogenase láctica e no nitrogênio ureico sérico. Estudos histológicos indicaram que a safranal não teve nenhum efeito tóxico no coração, fígado e baço. No entanto, alterações patológicas foram observadas no rim e pulmão. Os autores concluem que na toxicidade subaguda, ao safranal alterou alguns parâmetros hematológicos e bioquímicos⁽³⁷⁾. Um estudo duplo-cego controlado por placebo em humanos, utilizou até 400 mg do extrato aquoso do estigma do *C. sativus* ao dia por 7 dias e observou um aumento nos níveis plasmáticos de sódio, uréia e creatinina. No entanto, estas alterações bioquímicas encontraram-se dentro da faixa de normalidade⁽¹⁷⁾.

Conclusões

Inúmeras pesquisas principalmente em modelos animais, vem demonstrado os benefícios do *C. sativus* L. (pétala e/ou estigma) e seus compostos bioativos. Entre seus cons-

tituintes, o safranal, a crocina e a crocetina tem sido os mais investigados.

Dentre os efeitos positivos foram observados a supressão de citocinas pro-inflamatórias e de EROS, reduzindo o estresse oxidativo, a peroxidação lipídica, a disfunção endotelial e a agregação plaquetária. Assim como o efeito hipotensor, hipolipidêmico, sensibilizador de insulina e controle glicêmico, o controle do apetite e a redução da absorção de gordura também têm sido descritos na literatura. Esses efeitos têm sido associados as suas propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e principalmente ao poder antioxidante da planta. Por sua vez, um maior corpo de evidências é necessário para investigar de forma mais precisa os benefícios, os mecanismos moleculares de ação, as doses, a toxicidade e a segurança do açafrão e de seus constituintes em humanos.

Referências bibliográficas

1. Melnyk JP, Wang S, Marcone MF. Chemical and biological properties of the world's most expensive spice: saffron. *Food Res Intern* 2010; 43:1981-1989.
2. 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: 517-527.
3. Tuberoso CIG, Rosa A, Montoro P, Fenu MA, Pizza C. Antioxidant activity, cytotoxic activity and metabolic profiling of juices obtained from saffron (*Crocus sativus* L.) floral by-products. *Food Chem* 2016; 199: 18-27.
4. Alavizadeh SH, Hosseinzadeh H. Bioactivity Assessment and toxicity of crocin: a comprehensive review. *Food Chem Toxicol*. 2014; 64: 65-80.
5. Bolhassani A, Khavari A, Bathaie SZ. Saffron and natural carotenoids: biochemical activities and anti-tumor effects. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1845: 20-30.
6. 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.
7. Bagur JM, Alonso Salinas GL, Jiménez-Monreal AM, Chaouqi S, Llorens S, Martínez-Tomé M, et al. Saffron: an old medicinal plant and a potential. novel functional food. *Molecules*. 2017; 23 (1).
8. Nam KN, Park YM, Jung HJ, Lee JY, Min BD, Park SU, et al. Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells. *Eur J Pharmacol*. 2010; 648: 110-116.
9. Poma A, Fontecchio G, Carlucci G, Chichiricò G. Anti-inflammatory properties of drugs from saffron crocus. *Antiinflamm Antiallergy Med Chem*. 2012; 11: 37-51.

10. Moshiri M, Vahabzadeh M, Hosseinzadeh H. Clinical applications of saffron (*Crocus Sativus*) and its constituents: a review. *Drug Res.* 2015; 65: 287-295.
11. Boskabady MH, Farkhondeh. T. Antiinflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Crocus sativus* L. and its main constituents. *Phytother Res* 2016; 30: 1072-1094.
12. Shemshian M, Mousavi SH, Norouzy A, Kermani T, Moghiman T, Sadeghi A, et al. Saffron in metabolic syndrome: its effects on antibody titers to heat-shock proteins 27, 60, 65 and 70. *J Complement Integr Med* 2014; 11 (1): 43-49.
13. Efentakis P, Rizakou A, Christodoulou E, Chatzianastasiou A, López MG, León R, et al. Saffron (*Crocus sativus*) intake provides nutritional preconditioning against myocardial ischemia reperfusion injury in wild type and apoE(-/-) mice: involvement of Nnrf2 activation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 919-929.
14. Shafiee M, Aghili Moghaddam NS, Nosrati M, Tousi M, Avan A, Ryzhikov M, et al. Saffron against components of metabolic syndrome: current status and prospective. *J Agric Food Chem.* 2017; (50): 10837-10843.
15. Christodoulou E, Kadoglou NPE, Stasinopoulou M, Konstandi OA, Kenoutis C, Kakazanis ZI, et al. *Crocus sativus* L. aqueous extract reduces atherogenesis, increases atherosclerotic plaque stability and improves glucose control in diabetic atherosclerotic animals. *Atherosclerosis.* 2018; 268: 207-214.
16. Nader M, Chahine N, Salem C, Chahine R. Saffron (*Crocus sativus*) pre treatment confers cardioprotection against ischemia-reperfusion injuries in isolated rabbit heart. *J Physiol Biochem.* 2016; 72: 711-719.
17. Modaghegh M, Shahabian M, Esmaeili HA, Rajbai O, Hosseinzadeh H. Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers. *Phytomedicine.* 2008; 15: 1032-1037.
18. Cai J, Yi FF, Bian ZY, Shen DF, Yang L, Yan L, et al. Crocetin protects against cardiac hypertrophy by blocking mek-erk1/2 signalling pathway. *J Cell Mol Med.* 2009; 13 (5): 909-925.
19. Amin B Abnous K, Motamedshariaty V, Hosseinzadeh H. Attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis by ethanolic and aqueous extracts of *Crocus sativus* L. stigma after chronic constriction injury of rats. *An Acad Bras Cienc.* 2014; 86 (4): 1821-183.
20. Ayatollahi H, Javan AO, Khajedaluee M, Shahroodian M, Hosseinzadeh H. Effect of *Crocus sativus* L. (saffron) on coagulation and anticoagulation systems in healthy volunteers. *Phytother Res* 2014; 28: 539-543.
21. Sahraian A, Jelodar S, Javid Z, Mowla A, Ahmadzadeh L. Study the effects of saffron on depression and lipid profiles: a double blind comparative study. *Asian J Psychiatr.* 2016; 22: 174-176.
22. Razavi BM, Hosseinzadeh H. Saffron: a promising natural medicine in the treatment of metabolic syndrome. *J Sci Food Agric* 2017; 97: 1679-1685
23. 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: 116-122.
24. Hazman O, Ovali S. Investigation of the anti-inflammatory effects of safranin on high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Inflammation* 2015; 38 (3): 1012-1019.
25. Sheng L, Qian Z, Shi Y, Yang L, Xi L, Zhao B, et al. Crocetin improves the insulin resistance induced by high-fat diet in rats. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1016-1024.
26. Kang C, Lee H, Jung ES, Seyedian R, Jo M, Kim J, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.) increases glucose uptake and insulin sensitivity in muscle cells via multipathway mechanisms. *Food Chem* 2012; 135: 2350-2358.
27. Azimi P, Javan AO, Khajedaluee M, Shahroodian M, Hosseinzadeh H. Effects of cinnamon, cardamom, saffron, and ginger consumption on markers of glycemic control, lipid profile, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes patients. *blood press. Phytother Res* 2016; 25 (3): 133-40.
28. Yariybegi H, Zare V, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. Antidiabetic potential of saffron and its active constituents. *J Cell Physiol* 2019; 234 (6): 8610-8617.
29. Mashmoul M, Azlan A, Khaza' ai H, Yusof BN, Noor SM. et al. Saffron: a natural potent antioxidant as a promising anti-obesity drug. *Antioxidants* 2013; 2 (4): 293-308.
30. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Curr Obes Rep* 2015; 4: 363-370.
31. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016; 148: 183-193.
32. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity a comprehensive review. *Circulation.* 2016; 133: 187-225.
33. Gout B, Bourgesb C, Paineau-Dubreuilb 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: 305-313.
34. Hosseini A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Saffron (*Crocus sativus*) petal as a new pharmacological target: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 2018; 21 (11): 1091-1099.
35. Hausenblas HA, Heekin K, Mutchie HL, Anton S. A systematic review of randomized controlled trials examining the effectiveness of saffron (*Crocus sativus* L.) on psychological and behavioral outcomes. *J Integr Med.* 2015; 13 (4): 231-240.
36. Kell G, Rao A, Beccaria G, Clayton P, Inarejos-García AM, Prodanov M. Affron a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2017; 33: 58-64.
37. Hosseinzadeh H, Sadeghi Shakib S, Khadem Sameni A, Taghlabadi E. Acute and subacute toxicity of safranin, a constituent of saffron, in mice and rats. *Iran J Pharm Res.* 2013 Winter; 12(1):93-9.