

# Herbatonin<sup>®</sup>

Melatonina vegetal

## DIFERENCIAIS DE HERBATONIN<sup>®</sup>

- ☾ Ação rápida em até 2 horas
- ☾ Controle do ritmo circadiano
- ☾ Ausência de efeito “ressaca”
- ☾ 100% natural

## CONSIDERAÇÕES INICIAIS

**HERBATONIN<sup>®</sup>** é um fitoativo exclusivo, com padronização em 1% de melatonina vegetal. Com três espécies vegetais presentes em sua constituição (*Oryza sativa*, *Medicago sativa* e *Chlorella vulgaris*), seu ativo é conhecido como fitomelatonina, que possui a mesma estrutura química e, conseqüentemente, os mesmos efeitos terapêuticos que a melatonina convencional, com destaque para a indução e promoção da melhor qualidade do sono, regulação do ritmo circadiano e para o controle de distúrbios metabólicos, além de apresentar atividade antioxidante. Sua ação na melhora do sono promove diversos benefícios para saúde humana, contribuindo para a consolidação da memória, termorregulação, conservação e restauração da energia e do metabolismo energético cerebral.

## O QUE É A FITOMELATONINA?

A fitomelatonina corresponde à melatonina de origem vegetal, sendo importante destacar que trata-se da mesma molécula produzida endogenamente pelo homem ou administrada na forma de medicamentos da medicina convencional (ARNAO, HERNANDEZ-RUIZ, 2018).

No vegetal, a melatonina é uma molécula evolutivamente conservada e participa na regulação de processos biológicos, como a germinação de sementes, crescimento vegetativo, floração e senescência. Nos mamíferos, é sintetizada principalmente pela glândula pineal, mas células da medula óssea, trato digestório, retina e sistema imunológico também participam de sua biossíntese. No homem, a melatonina está envolvida na regulação dos ritmos circadianos, temperatura corporal, humor, sono, fisiologia da retina, comportamento sexual, bem como nas respostas imunomoduladoras e de proteção celular. As ações antioxidantes eficientes na neutralização de radicais livres, como o radical hidroxila ( $\cdot\text{OH}$ ), ânion superóxido ( $\text{O}_2\cdot^-$ ), peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), óxido nítrico ( $\text{NO}$ ), ânion peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ), radicais peroxil ( $\text{ROO}\cdot$ ) e alcoxil ( $\text{RO}\cdot$ ), foram extensivamente investigados *in vitro* e *in vivo*, em sistemas animais e vegetais (KANWAR et al., 2018).

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é uma indoleamina substituída derivada do aminoácido triptofano, encontrada em diferentes organismos vivos. Foi, inicialmente, considerada como um neuro-hormônio presente apenas em animais e, na sequência, também foi identificada em algumas espécies vegetais. Suas vias biossintéticas são semelhantes entre animais (humanos) e plantas (Figura 1) e consistem do mesmo precursor, o triptofano e dois derivados comuns - a serotonina e a N-acetil-serotonina. No entanto, a conversão do triptofano em serotonina nos animais ocorre via 5-hidroxitriptofano, enquanto nas plantas, ocorre via triptamina. Ainda nas plantas, a serotonina pode ser convertida em melatonina via N-acetil-serotonina (como em animais) e 5-metoxi-triptamina.

Assim, é possível supor que as transformações de derivados indólicos nas plantas sejam mais ricas e multidirecionais, quando comparadas aos animais (SALEHI et al., 2019).

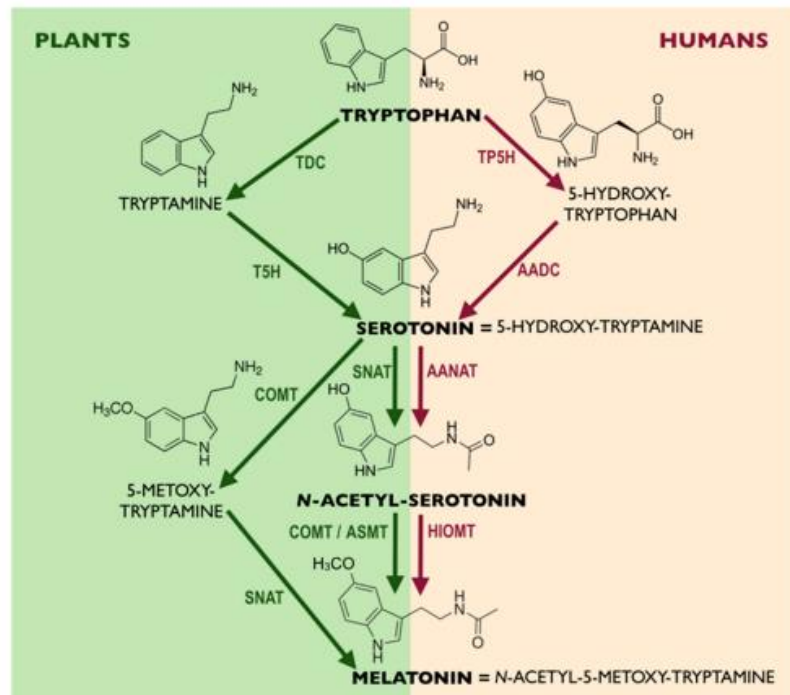
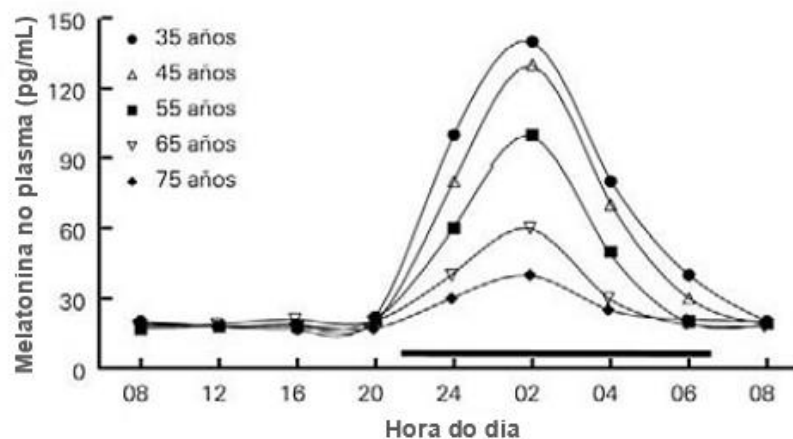


Figura 1: Diferentes rotas de biossíntese da melatonina em plantas e humanos (SALEHI et al., 2019).

No homem, a secreção de melatonina ocorre à noite, iniciando cerca de duas horas antes do horário habitual de dormir e com níveis plasmáticos máximos entre 3h00 e 4h00, variando de acordo com o indivíduo. A melatonina é distribuída pelos tecidos e não é estocada. Possui alta solubilidade em lipídeos, o que facilita sua passagem pelas membranas celulares e barreira hematoencefálica. Até 70% da melatonina no sangue está ligada à albumina e sua metabolização ocorre no fígado, que depura 90% dos níveis circulantes, sendo o principal metabólito, a 6-sulfatoximelatonina, excretada na urina

humana e cujos níveis refletem a atividade biossintética da glândula pineal. A luz é o fator mais importante para regular a síntese de melatonina e é responsável pelo ritmo circadiano de sua secreção, que é gerado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo (SOUZA-NETO, CASTRO, 2008).

Com o envelhecimento, esta ação é minimizada e ocorrem alterações na qualidade do sono, devido à redução da síntese de melatonina, ocorrendo a perda de atividade cronobiótica. A partir dos 55 anos de idade, esses valores já são considerados preocupantes, pois o nível de melatonina está abaixo daquele que é considerado essencial. A figura 2 demonstra os resultados de um estudo contendo as diferenças de concentração plasmática de melatonina em diferentes idades e ao longo de 24 horas (ESCAMES; ACUÑA-CASTROVIEJO, 2009).

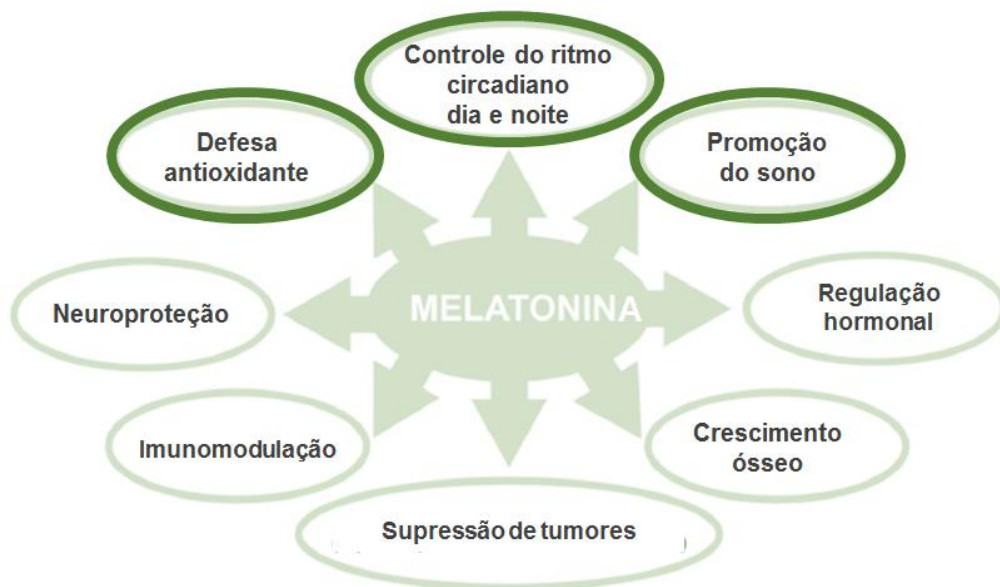


**Figura 2:** Níveis plasmáticos de melatonina de acordo com a hora do dia (período de 24 horas), em diferentes idades (35, 45, 55, 65 e 75 anos) (ESCAMES; ACUÑA-CASTROVIEJO, 2009).

## INDICAÇÕES E AÇÕES FARMACOLÓGICAS

### HERBATONIN® E INDICAÇÕES GERAIS

A melatonina possui diversas funções no organismo, incluindo a regulação do sono, do ritmo circadiano e do humor, ações imunomoduladoras e neuroprotetoras, efeitos sobre o crescimento ósseo, regulação hormonal, supressão de tumores, defesa contra o estresse oxidativo e atividade anti-inflamatória (figura 3). De forma geral, a melatonina é bem tolerada e segura e mesmo em doses mais extremas, ocorrem apenas efeitos adversos leves em alguns indivíduos, como tontura, dor de cabeça, náusea e sonolência (SALEHI et al., 2019).



**Figura 3:** Principais funções da melatonina em seres humanos (SALEHI et al., 2019).

### HERBATONIN® E INDICAÇÕES PARA MELHORA DO SONO E RITMO CIRCADIANO

A melatonina pode ser classificada como agente cronobiótico, cuja definição prática corresponde a substância que ajusta o tempo dos ritmos biológicos internos ou, mais especificamente, que ajusta o tempo do relógio biológico central. Condições em que os

ajustes de tempo dos ritmos circadianos levam a benefícios práticos incluem distúrbios sono-vigília, síndrome da fase tardia do sono (SFTS), mudança de turno de trabalho, *jet lag* (distúrbio temporário do sono, que ocorre quando o relógio biológico do corpo está fora de sincronia com os sinais de um novo fuso horário), vivência em ambientes de pouca luz e, possivelmente, alguns distúrbios do sono em idosos e provavelmente muitas outras situações ainda a serem investigadas. Há fortes evidências de que a melatonina exógena pode alterar o tempo de alguns ritmos tais como sono, temperatura corporal central e outros (ARENDDT, SKENE, 2005).

O sono é um processo biológico complexo e alternado com os períodos de vigília. Os estados de sono-vigília são mediados por modulações hormonais e neurais e tais processos fisiológicos modificam a temperatura corporal, o trabalho cardíaco e a produção hormonal, levando a um estado neurológico restaurador, essencial ao crescimento (infância e adolescência), aprendizado/memória e funcionamento do organismo. É composto por dois estados distintos: *rapid eye movement* (REM) e *non-rapid eye movement* (NREM), que são organizados em ciclos ao longo de uma noite normal de sono (ZANUTO et al., 2015).

Os distúrbios do sono provocam consequências adversas que prejudicam a qualidade de vida, por diminuir a *performance* diária do indivíduo, aumentar a propensão a distúrbios psiquiátricos, déficits cognitivos, surgimento e agravamento de problemas de saúde, riscos de acidentes de trânsito e absenteísmo no trabalho (MULLER, GUIMARÃES, 2007).

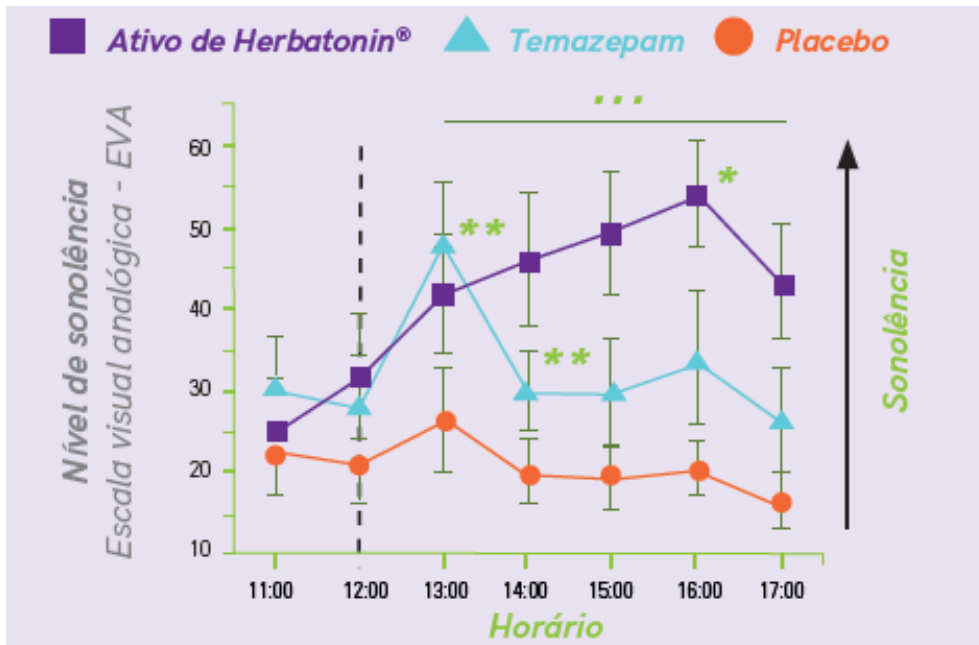
Além disso, há relação entre distúrbios do sono, doenças metabólicas e cardiovasculares (hipertensão arterial, dislipidemias e diabetes mellitus), comportamentos de risco (tabagismo), maior ingestão alimentar e obesidade/sobrepeso (ZANUTO et al., 2015).

O ciclo sono-vigília, regido pelo ritmo circadiano, encontra-se relacionado ao fotoperiodismo decorrente da alternância dia-noite e está sob o controle do núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. O NSQ representa o “relógio mestre” e é responsável pela organização cíclica e temporal do organismo e do ciclo sono-vigília. O NSQ é influenciado pela luz do ambiente durante o dia (via feixe retino-hipotalâmico) e pela

melatonina (secretada pela glândula pineal) à noite. A secreção da melatonina é máxima durante esse período e sua ação no NSQ têm sido implicada no início e manutenção do sono. Essa influência fotoperiódica é transmitida para áreas hipotalâmicas adjacentes (zona supraparaventricular e núcleo dorsomedial), que participam na regulação do comportamento circadiano do sono. O núcleo dorsomedial envia projeções GABAérgicas para a área pré-óptica ventrolateral (VLPO), que é ativada especificamente durante o sono, além de projeções glutamatérgicas e de hormônio de liberação da tireotropina, para a área hipotalâmica lateral (excitatória) (GOMES et al., 2010).

### **ESTUDOS CLÍNICOS PARA AVALIAÇÃO DE EFEITOS SOBRE O SONO**

Um estudo clínico duplo cego e controlado por placebo comparou o efeito de sonolência e o desempenho neurocomportamental, após a administração de melatonina e temazepam (benzodiazepínico convencional). Depois de dormirem durante a noite no laboratório, os sujeitos completavam uma bateria de testes (tarefas a serem desempenhadas), relacionadas à memória espacial, vigilância e raciocínio lógico em intervalos de tempo previamente estabelecidos. A administração de melatonina, temazepam ou placebo foi realizada ao meio-dia para a avaliação da sonolência, para minimizar a interferência da melatonina endógena liberada no período noturno. Melatonina e temazepam significativamente elevaram os níveis de sonolência em relação ao placebo ( $P < 0,05$ ) e à melatonina, especialmente no horário das 16 horas, após 4 horas da administração oral, foi capaz de produzir sonolência maior que o temazepam (figura 4). Adicionalmente, é importante destacar que em relação às questões neurocomportamentais, as maiores mudanças de *performance* foram evidenciadas no grupo tratado com temazepam, em relação à melatonina. Estes resultados demonstram que a melatonina leva ao sono, porém com ocorrência de menores *deficits* de *performance* em relação ao temazepam.



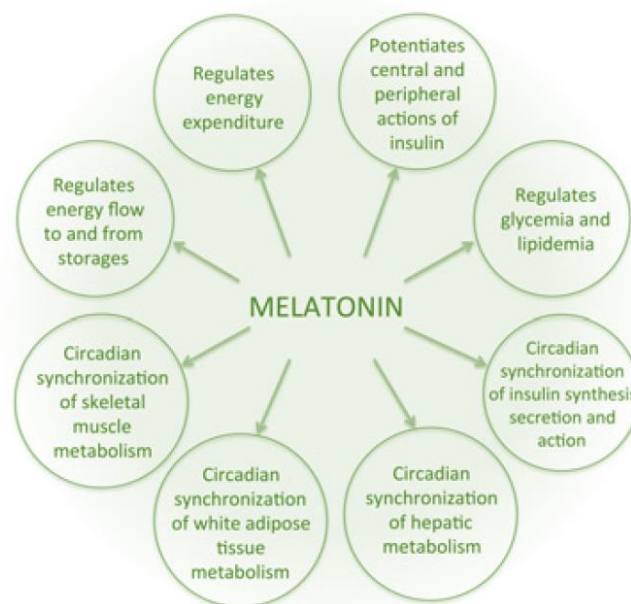
**Figura 4:** Efeito da melatonina e temazepam na sonolência subjetiva, medida por escala visual analógica (EVA). Cada ponto representa a média  $\pm$  SEM. Administração de melatonina, temazepam ou placebo feita ao meio dia (12h00) (linha vertical tracejada). \*\*\* diferença significativa ( $p < 0,05$ ) as condições de placebo e melatonina; \*\* diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as condições placebo e temazepam; \* diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre a melatonina e temazepam (adaptado de ROGERS; KENNAWAY; DAWSON, 2003).

### HERBATONIN® E INDICAÇÕES NOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS (SÍNDROME METABÓLICA E OBESIDADE)

A melatonina é uma molécula mediadora-chave na integração entre o ambiente cíclico e a distribuição circadiana dos processos fisiológicos e comportamentais, necessários ao metabolismo saudável e à otimização do balanço energético e regulação do peso corporal (figura 5). É capaz de potencializar as ações centrais e periféricas da insulina, devido à regulação da expressão de GLUT4 ou ao desencadeamento da via de sinalização da insulina. Assim, induz, via seus receptores de membrana acoplados à proteína G, a fosforilação do receptor de insulina e seus substratos intracelulares. Além disto, é uma influência cronobiótica eficiente, participando da distribuição circadiana de processos



metabólicos, sincronizando-os com o ciclo da atividade de alimentação e jejum. A melatonina estabelece um balanço energético adequado, principalmente por regular o fluxo de energia para e a partir dos estoques e agir diretamente, modulando o gasto de energia por meio da ativação do tecido adiposo marrom. Além disso, causa também o escurecimento do tecido adiposo branco (efeito *browning*), auxiliando na regulação do peso corporal. A ausência ou redução na produção de melatonina como ocorre durante o envelhecimento, trabalho por turnos ou ambientes iluminados durante a noite, induz resistência à insulina, intolerância à glicose, distúrbios do sono e desorganização circadiana metabólica, o que caracteriza um estado de cronodisrupção e de doenças metabólicas que constituem um ciclo vicioso, o que piora a saúde geral e leva à obesidade. As evidências disponíveis apoiam a terapia de reposição de melatonina, quando realizada adequadamente, para impedir e/ou contribuir para a eliminação das patologias acima e restaurar um estado saudável ao organismo (CIPOLLA NETO et al., 2014).



**Figura 5:** Esquema representativo das ações metabólicas e cronobiológicas da melatonina, sobre a regulação do metabolismo, balanço energético e peso corporal (CIPOLLA NETO et al., 2014).

## HERBATONIN® E DISTÚRBIOS DO SONO EM CRIANÇAS

A melatonina, hormônio sintetizado naturalmente pela glândula pineal, participa da regulação de diversos processos fisiológicos e comportamentos, incluindo ciclo de sono e vigília e adaptação às mudanças sazonais (DMITRZAK-WEGLARZ *et al.*, 2017).

A qualidade do sono é um ponto importante para um melhor desempenho das funções cognitivas, sendo que uma má qualidade do sono pode contribuir para uma dificuldade de concentração, piora na responsabilidade emocional, comportamento compulsivo, diminuição de energia, ansiedade, irritabilidade e fadiga (DAHL *et al.*, 1991).

Problemas relacionados ao sono atingem principalmente adultos e idosos, contudo, podem também afetar cerca de 20% a 40% de crianças saudáveis. Esse problema é particularmente pronunciado no grupo de crianças com doenças relacionadas ao neurodesenvolvimento (COUTURIER *et al.*, 2005). Na prática pediátrica, três grupos de distúrbios que são mais frequentemente associados a distúrbios do sono incluem TDAH, autismo e transtornos de humor/ansiedade (MELTZER *et al.*, 2006).

Alguns estudos, indicam que pode existir um relação entre distúrbios da secreção circadiana de melatonina e distúrbios do sono no grupo de pacientes com diagnóstico de TEA ou TDAH. Sendo assim, alguns pesquisadores sugerem que o tratamento com melatonina exógena pode ser eficaz devido aos potenciais efeitos causais, compensando as deficiências. Apesar da limitação de estudos com crianças, uma revisão que reuniu grupo pacientes com diagnóstico de TEA e TDAH, confirmou a eficácia e segurança da melatonina no tratamento dos distúrbios do sono no grupo de pacientes pediátricos, podendo ser uma estratégia para auxiliar nos sintomas relacionados a distúrbios de sono em crianças (RZEPKA-MIGUT *et al.*, 2020).

### POSOLOGIA E MODO DE USAR

A PARTIR DE 3 ANOS: ingerir uma dose 30 a 100 mg de HERBATONIN®, uma vez ao dia, duas horas antes de deitar-se.

### SUGESTÕES DE FORMAS FARMACÊUTICAS

- Cápsulas
- Filme oro dispersível

### CONTRAINDICAÇÕES

A administração oral de **HERBATONIN®** nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Não deve ser usado em gestantes e lactantes.

**\*Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista ou farmacêutico).**

### REFERÊNCIAS

ARENDRT J, SKENE DJ. Melatonin as a chronobiotic. **Sleep Med Rev.** 2005; 9(1):25-39.

ARNAO MB, HERNÁNDEZ-RUIZ J. The Potential of phytomelatonin as a nutraceutical. **Molecules.** 2018; 23(1): 1-19. pii: E238. doi: 10.3390/molecules23010238.

CIPOLLA-NETO J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. **J. Pineal Res.** 2014; 56(4): 371-381.

COUTURIER, Jennifer L. *et al.* Parental Perception of Sleep Problems in Children of Normal Intelligence With Pervasive Developmental Disorders: prevalence, severity, and pattern. **Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry**, [S.L.], v.44, n. 8, p. 815-822, ago. 2005. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1097/01.chi.0000166377.22651.87>.

DAHL, Ronald E. *et al.* The Role of Sleep Disturbances in Attention Deficit Disorder Symptoms: a case study. **Journal Of Pediatric Psychology**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 229-239, 1991. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jpepsy/16.2.229>.

DMITRZAK-WEGLARZ, Monika *et al.* Pathophysiology of Depression: molecular regulation of melatonin homeostasis - current status. *Neuropsychobiology*, [S.L.], v. 76, n. 3, p. 117-129, 2017. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000489470>.

ESCAMES G, ACUÑA-CASTROVIEJO D. Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. **Rev Neurol**. 2009; 48 (5): 245-254.

GOMES *et al.* Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. **Rev Bras Neurol**. 2010; 46 (1): 5-15.

KANWAR M, YU J, ZHOU J. Phytomelatonin: recent advances and future prospects. **J Pineal Res**. 2018; 65(4):e12526. doi: 10.1111/jpi.12526.

MELTZER, Lisa J. *et al.* Sleep and Sleep Disorders in Children and Adolescents. **Psychiatric Clinics Of North America**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 1059-1076, dez. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2006.08.004>.

MULLER MR, GUIMARAES SS. Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. **Estud. Psicol**. 2007; 24(4): 519-528.

ROGERS N, KENNAWAY DJ, DAWSON D. Neurobehavioural performance effects of daytime melatonina and temazepam administration. **J. Sleep Res**. 2003; 12(3): 207-212.

RZEPKA-MIGUT, Beata *et al.* Efficacy and Safety of Melatonin Treatment in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder—A Review of the Literature. **Brain Sciences**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 219, 7 abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci10040219>.

SALEHI B et al. Melatonin in medicinal and food plants: occurrence, bioavailability, and health potential for humans. **Cells**. 2019; 8(7). pii: E681. doi: 10.3390/cells8070681.

SOUZA-NETO JAS, CASTRO BF. Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura. **Rev Bras Neurol**. 2008; 44 (1): 5-11.

ZANUTO EAC et al. Distúrbios do sono em adultos de uma cidade do Estado de São Paulo. **Rev. Bras Epidemiol**. 2015; 18(1): 42-53.