

Herbatonin[®]

Melatonina vegetal

Diferenciais de Herbatonin[®]

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

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

HERBATONIN[®] 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

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

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 (H_2O_2), óxido nítrico (NO), ânion peroxinitrito (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,

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

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-metoxitriptamina. 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).

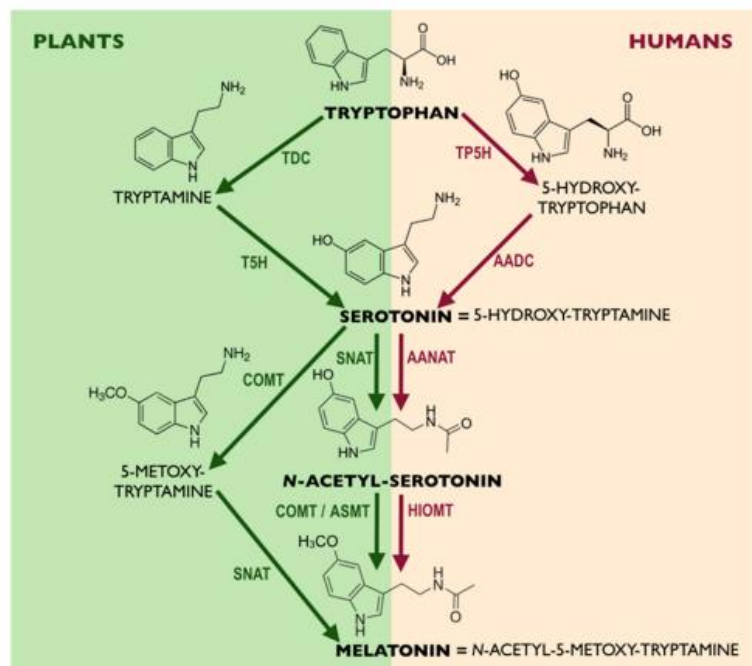


Figura 1: Diferentes rotas de biossíntese da melatonina em plantas e humanos (SALEHI et al., 2019).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

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).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

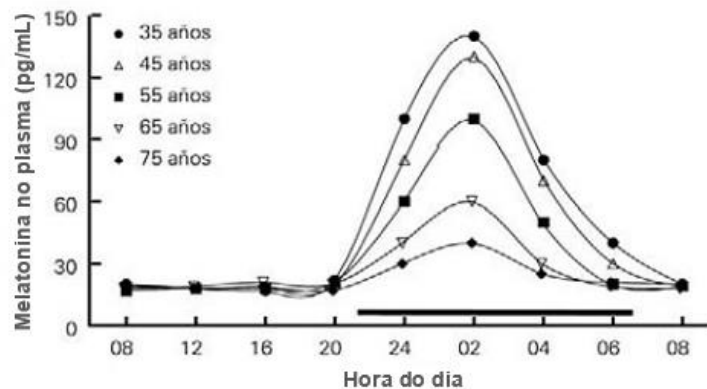


Figura 2: Níveis plasmáticos de melatonina de acordo com a hora do dia (período de 24 horas), em diferentes idades (35, 45, 55, 65 e 75 anos) (ESCAMES; ACUÑA-CASTROVIEJO, 2009).

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).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

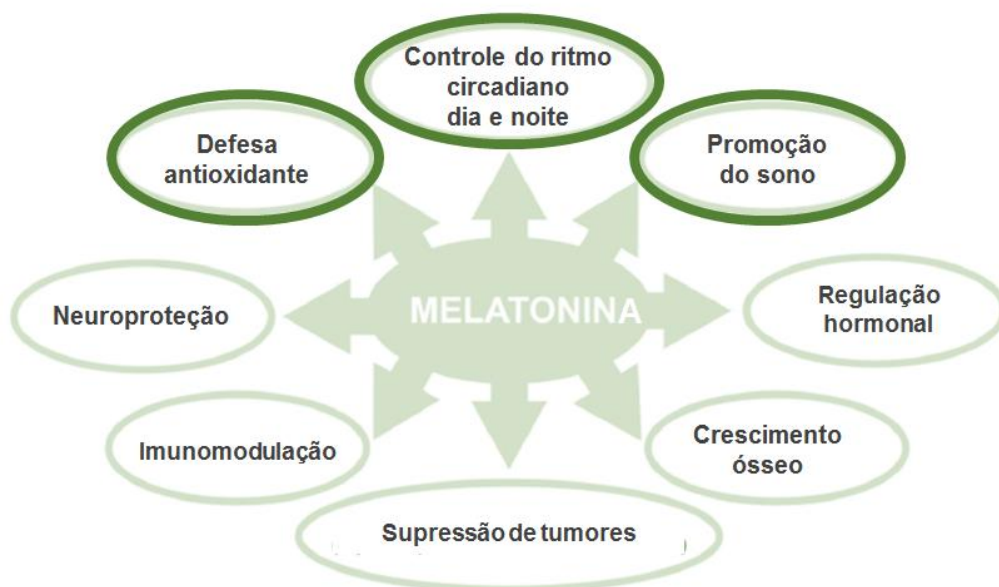


Figura 3: Principais funções da melatonina em seres humanos (SALEHI et al., 2019).

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

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

pode alterar o tempo de alguns ritmos tais como sono, temperatura corporal central e outros (ARENDR, 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

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

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 temzepam (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

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

demonstram que a melatonina leva ao sono, porém com ocorrência de menores *deficits de performance* em relação ao temazepam.

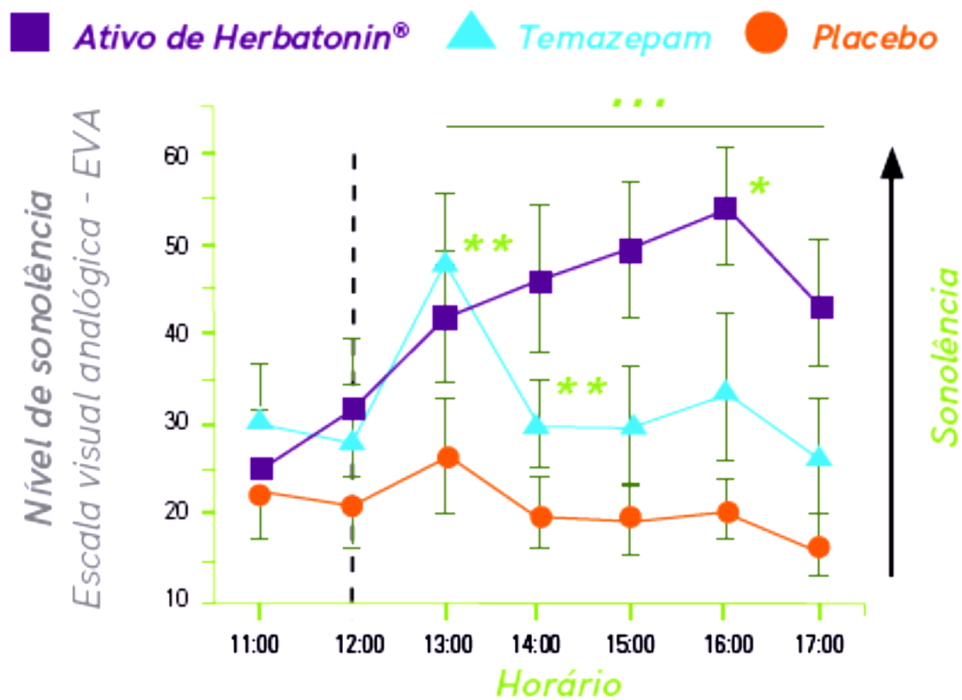


Figura 4: Efeito da melatonina e temazepam na sonolência subjetiva, medida por escala visual analógica (EVA). Cada ponto representa a média \pm SEM. Administração de melatonina, temazepam ou placebo feita ao meio dia (12h00) (linha vertical tracejada).

*** 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).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

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

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

eliminação das patologias acima e restaurar um estado saudável ao organismo (CIPOLLA NETO et al., 2014).

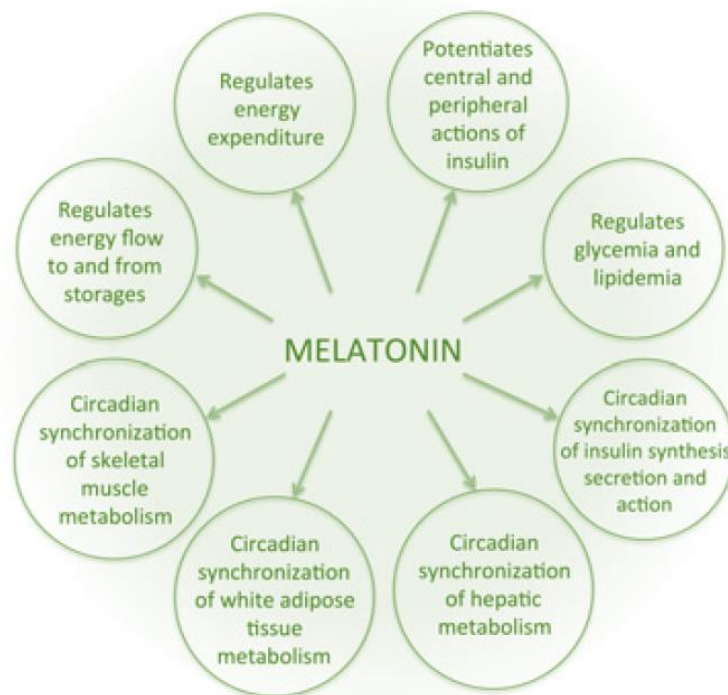


Figura 5: Esquema representativo das ações metabólicas e cronobiológicas da melatonina, sobre a regulação do metabolismo, balanço energético e peso corporal (CIPOLLA NETO et al., 2014).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ingerir uma dose de 30 a 100 mg de **HERBATONIN**[®], uma vez ao dia, ao deitar.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

CONTRAINDICAÇÕES

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

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.

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.

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.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

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

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.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br