

## POTENCIAIS EFEITOS DA FITOMELATONINA NA SAÚDE HUMANA

Yatagan Moreira da Rocha

Lia Beatriz Marques Damasceno de Moraes

Luiza Andressa Alves da Rocha

Mikaelly Arianne Carneiro Leite

Camila Pinheiro Pereira

Alane Nogueira Bezerra

Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO

E-mail: yataganrocha@gmail.com

**Título da Sessão Temática:** *Alimentos, Nutrição e Saúde*

**Evento:** VII Encontro de Monitoria e Iniciação Científica

### RESUMO

**Introdução:** A melatonina é sintetizada pela glândula pineal e desempenha ação neuroendócrina, modulando o ciclo circadiano. A Fitomelatonina (FTMEL), descoberta em 1995, exerce papel contra estresse oxidativo na fisiologia de plantas. Estudos relacionando FTMEL à saúde humana são poucos, porém, o que supõe-se é que a FTMEL tem papel importante contra Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) em humanos. **Objetivo:** Revisar sobre os potenciais efeitos da FTMEL à saúde humana e as funções que pode exercer em alguns distúrbios ou doenças que afetam humanos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de estudos relacionados ao uso da FTMEL, evidenciando efeitos em torno do componente, como atuante em distúrbios ou doenças que acometem humanos. Foram pesquisados nas bases de dados Pubmed, ScienceDirect, Biblioteca Virtual em Saúde e Web of Science, artigos em inglês publicados de janeiro/2014 até agosto/2019. **Resultados e Discussão:** Ao todo, 8 artigos foram selecionados, destacando a FTMEL, principalmente sua função antioxidante, combatendo EROs, também desempenhando papel antitumoral, desacelerando o desenvolvimento de células de Câncer (CA), seja de próstata ou mama. Além disso, a FTMEL pode promover diminuição de hormônios ligados a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOPs) e preservação a função mitocondrial de hepatócitos, assim como a proteção de lesões e alterações cardíacas. **Considerações Finais:** A FTMEL tem ação antioxidante importante contra EROs, além de atenuar doenças como SOPs, hepatopatias e CA com seu papel antitumoral. A FTMEL mostra-se como um potencial nutracêutico, sempre associando a outros compostos e estilo de vida saudável para efeitos sinérgicos benéficos à saúde.

**Palavras-chave:** Fitomelatonina. Melatonina em plantas. Fitoterapia. Saúde Humana.

## INTRODUÇÃO

Inicialmente a Melatonina (MEL) ou N-acetil-5-metoxitriptamina foi descoberta em animais (mais precisamente em bovinos) no final da década de 50 (LERNER; CASE; TAKAHASHI, 1958). A MEL trata-se de uma molécula com atuação neuroendócrina, sendo o principal hormônio sintetizado pela glândula pineal, desempenhando inúmeras funções fisiológicas no organismo de mamíferos, onde poderá estar relacionada a alguns distúrbios e doenças (ARNAO; HERNÁNDEZ-RUIZ, 2015).

Dentre as funções da MEL, uma das mais importantes é o seu papel na cronobiologia, atuando como modulador do ciclo circadiano, que regula, por exemplo, o sono, alterações de humor, níveis de cortisol, temperatura corporal pelo período de 24 horas (ARNAO; HERNÁNDEZ-RUIZ, 2015). Além disso, a MEL pode exercer ação antioxidante, utilizada para interromper ou desacelerar o desenvolvimento de células cancerígenas (ARNAO; HERNÁNDEZ-RUIZ; 2018b), ação anti-inflamatória (GALANO; TAN; REITER, 2011) e atuante no sistema imunológico (CARRILLO-VICO *et al.*, 2005).

Os primeiros relatos da presença de MEL em plantas ocorreram ainda no final do século XX (HATTORI *et al.*, 1995). Uma das primeiras citações do termo “Fitomelatonina” (FTMEL) ocorreu no estudo experimental de Blask *et al.* (2004), que investigaram os efeitos da MEL em plantas comestíveis na dieta de ratos com tumor hepático. O aminoácido triptofano, assim como nos animais, também é precursor na síntese de MEL em plantas. A FTMEL nas plantas tem função primária de manter tolerância a níveis de estresse em que são expostas, protegendo-as do estresse oxidativo. Quanto mais estressante o ambiente é, mais moléculas de FTMEL são produzidas pelas plantas, tornando-a um potente agente contra Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) (DHOLE; SHELAT, 2018).

Contudo, estudos relacionados aos efeitos da FTMEL na saúde de humanos ainda são escassos quando comparado a aqueles sobre MEL animal. Na literatura, o que supõe-se é que a MEL de origem vegetal oriunda de uma dieta com plantas e frutos específicos podem desencadear um papel importante contra as EROs no organismo de mamíferos, incluindo os humanos (REITER *et al.*, 2007).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi revisar sobre os potenciais efeitos da FTMEL à saúde humana e as funções que pode exercer em alguns distúrbios ou doenças que afetam humanos.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um revisão integrativa de estudos relacionados à presença de MEL em plantas ou estudos que abordem a FTMEL, evidenciando efeitos em torno do componente, ou como atuante em alguns distúrbios ou doenças que acometem a saúde humana. Foram pesquisados nas bases de dados Pubmed, ScienceDirect, Biblioteca Virtual em Saúde e Web of Science artigos em língua inglesa com os seguintes descritores: “*Phytomelatonin*”, “*Melatonin*” e “*Plants*”, publicados a partir de Janeiro/2014 até Agosto/2019, ressaltando a utilização da ferramenta “artigos similares/relacionados” para agregar mais estudos a esta revisão.

Foram incluídos estudos originais e de revisão de literatura sobre os potenciais efeitos da FTML e a sua influência na saúde de humanos, estudos experimentais em animais ou *in vitro*, visto que, existem poucas pesquisas em torno do tema relacionado a função no organismo humano ou modelo experimental similar ao organismo humano. Foram excluídos artigos sobre a função e efeito da FTMEL na própria fisiologia vegetal e desenvolvimento da planta que contém o componente, assim como estudos sobre MEL sintética ou animal na saúde humana.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após buscas nas bases de dados, leitura de títulos e resumos, descarte por duplicatas, foram selecionados ao todo 8 artigos, sendo apenas 1 com foco experimental em modelo animal. Não foram encontrados ensaios clínicos sobre a FTMEL dentro do intervalo de anos utilizados nos critérios de inclusão. Dos 8 estudos, metade pertenciam aos autores Arnao e Hernandez-Ruiz.

Dentre as revisões de Arnao e Hernandez-Ruiz, destaca-se o uso da FTMEL como um nutracêutico em potencial, fomentando sua principal função, como agente antioxidante (ARNAO; HERNÁNDEZ-RUIZ, 2015; ARNAO; HERNÁNDEZ-RUIZ, 2018a), além de aumentar os níveis plasmáticos de MEL e auxiliar na qualidade, eficiência e distúrbios do sono. Quanto ao uso de FTMEL no tratamento do Câncer (CA), sendo uma alternativa a MEL

sintética geralmente utilizada nos estudos, os autores relatam a função antitumoral da MEL, promovendo a elevação dos níveis de MEL sanguínea, correlacionando negativamente a presença de EROs e fatores que provocam o desenvolvimento do CA em humanos, assim como o perfil inflamatório. Os autores reforçam a condução de ensaios clínicos utilizando a FTMEL para perspectivas futuras da molécula no CA (ARNAO; HERNÁNDEZ-RUIZ, 2018b).

Em um de seus trabalhos, Arnao e Hernandez-Ruiz (2018c) abordam a FTMEL como um suplemento alimentar ou produto comercial, cosmético, por exemplo, substituindo a MEL sintética em suas composições, e futuramente a comercialização do composto, após mais estudos que garantam que a FTMEL possa ser utilizada seguramente.

A revisão de Basheer e Rai (2016) verificou a possibilidade do extrato vegetal da MEL como auxiliador no tratamento de Síndrome do Ovário Policísticos (SOPs). Observaram a relação antagonista da MEL (potencialmente presente em plantas) com o Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH), neuro hormônio sintetizado pelo hipotálamo que regula a produção de Hormônio Folículo-Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH). Na SOPs, há elevação de GnRH, conseqüentemente aumentando os níveis de FSH e LH, que alteram funções fisiológicas e de ovulação. Assim, os autores concluíram que o uso da FTMEL pode tornar-se uma nova estratégia adjunta durante a SOPs, diminuindo os níveis de GnRH e atenuando a patogênese da doença (BASHEER; RAI, 2016).

O impacto da MEL de origem vegetal foi observado em doenças hepáticas no trabalho de Bonomini *et al.* (2018), no qual a molécula leva a preservação da homeostase celular contra o estresse oxidativo e disfunção em organelas, especificamente nas mitocôndrias, responsáveis pela produção de energia, nesse caso nos hepatócitos. Assim, os transportadores de oligopeptídeos, responsáveis pela entrada de MEL ou FTMEL intracelular até a mitocôndria, que exerce papel antioxidante, preservando a função mitocondrial no qual o mal funcionamento da organela é característica de hepatopatias. Entretanto, os autores ressaltam os resultados preliminares da MEL/FTMEL, em que há mais estudos em animais do que ensaios clínicos. Assim, havendo a necessidade de estudos futuros com os potenciais efeitos benéficos da MEL/FTMEL na condição fisiológica hepática (BONOMINI *et al.*, 2018).

A presença de MEL em plantas comestíveis ou não-comestíveis foi identificada na revisão de Koca Çalışkan, Aka e Bor (2017). Dentre essas plantas, foram destacadas as

bebidas que continham produtos de origem vegetal em sua composição. Bebidas mais consumidas no mundo, como, café, chás, cerveja e vinho, foram relatadas. Nos ensaios clínicos sobre o café, correlacionaram positivamente o consumo regular da bebida com o decaimento da prevalência de CA de próstata. Enquanto ao vinho, verificaram tanto a presença de MEL como o de triptofano na bebida. Quanto ao seu consumo, a MEL contida no vinho, além de outros compostos metabólicos, auxilia protegendo o coração de alterações e lesões fisiológicas. Os autores salientam que a MEL associada a outros compostos fenólicos pode apresentar efeitos benéficos à saúde (KOCA ÇALIŞKAN; AKA; BOR, 2017).

No único estudo encontrado em modelo experimental, Garcia *et al.* (2015) avaliaram os efeitos de Ácidos Graxos Poliinsaturados (AGPI) e FTMEL presente em nozes, no desenvolvimento de adenocarcinoma em glândulas mamárias de camundongos BALB/c. Os animais foram alocados em 3 grupos, no qual todos receberam a mesma ração sintética, com o acréscimo de componentes em cada grupo. O grupo suplementado com produtos vindos da noz (óleo e farinha) apresentou redução significativa de fatores relacionados ao aparecimento de tumores cancerígenos, enquanto o grupo não suplementado apresentou MEL plasmática, apoptose, infiltração tumoral e tempo de sobrevivência menores comparado ao grupo intervenção. Ao final do estudo foi concluído que a associação de AGPI e FTMEL provocam efeitos sinérgicos anti-tumorais no modelo de estudo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FTMEL assim como a MEL animal desempenham funções semelhantes em seus respectivos ambientes, sendo a antioxidante a mais importante apresentada, protegendo células vegetais e animais do estresse oxidativo e de EROs. Além disso, a FTMEL pode auxiliar em distúrbios como SOPs, hepatopatias, e alterações cardíacas, bem como potencial fator anticancerígeno, relacionados a radicais livres e marcadores inflamatórios, muitas vezes associados ao CA.

O uso da FTMEL, como suplemento alimentar ou produto comercial futuramente, mostra-se como um nutracêutico em potencial, isto é, após o desenvolvimento de mais estudos sobre a molécula, assim como, posologia, fatores de riscos e toxicológicos. Lembrando que a associação a outros compostos também antioxidantes, juntamente ao um estilo de vida saudável, são favoráveis e promovem efeitos sinérgicos benéficos à saúde.

Limitações, como a escassez de estudos recentes sobre efeitos ou potenciais efeitos da FTMEL na saúde humana, reflete-se como um estímulo aos pesquisadores futuros, a fim de agregar a literatura científica novas descobertas acerca do componente. No que diz respeito à linguagem científica, o termo “Fitomelatonina” ainda é pouco utilizado nos estudos, visto que foi empregado recentemente. Assim, difundir o termo deve facilitar em pesquisas de nas bases de dados.

## REFERÊNCIAS

ARNAO, M. B.; HERNÁNDEZ-RUIZ, J. Phytomelatonin: Searching for Plants with High Levels for Use as a Natural Nutraceutical. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 6, [s. n.], p. 519–545, 2015.

ARNAO, M. B.; HERNÁNDEZ-RUIZ, J. The Potential of Phytomelatonin as a Nutraceutical. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 1-19, 2018a.

ARNAO, M. B.; HERNÁNDEZ-RUIZ, J. Phytomelatonin versus synthetic melatonin in cancer treatments. **Biomedical Research and Clinical Practice**, v. 3, n. 3, p. 1-6, 2018b.

ARNAO, M. B.; HERNÁNDEZ-RUIZ, J. Phytomelatonin, natural melatonin from plants as a novel dietary supplement: Sources, activities and world market. **Journal of Functional Foods**, v. 48, [s. n.], p. 37-42, 2018c.

BASHEER, M.; RAI, S. Melatonin vs. phytomelatonin: Therapeutic uses with special reference to polycystic ovarian syndrome (PCOS). **Cogent Biology**, v. 2, n. 1, p. 1-15, 2016.

BLASK, D. E.; DAUCHY, R. T.; SAUER, L. A.; KRAUSE, J. A. Melatonin uptake and growth prevention in rat hepatoma 7288CTC in response to dietary melatonin: melatonin receptor-mediated inhibition of tumor linoleic acid metabolism to the growth signaling molecule 13-hydroxyoctadecadienoic acid and the potential role of phytomelatonin. **Carcinogenesis**, v. 25, n. 6, p. 951-960, 2004.

BONOMINI, F.; BORSANI, E.; FAVERO, G.; RODELLA, L.; REZZANI, R. (2018). Dietary Melatonin Supplementation Could Be a Promising Preventing/Therapeutic Approach for a Variety of Liver Diseases. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1-25, 2018.

CARRILLO-VICO, A.; GUERRERO, J. M.; LARDONE, P. J.; REITER, R. J. A Review of the Multiple Actions of Melatonin on the Immune System. **Endocrine**, v. 27, n. 2, p. 189-200, 2005.

DHOLE, A. M.; SHELAT, H. N. Phytomelatonin: a plant hormone for management of stress. **Journal of Analytical & Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 2, p.188-190, 2018.

GALANO, A.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. **Journal of Pineal Research**, v. 51, n. 1, p. 1-16,

2011.

GARCIA, C. P.; LAMARQUE, A. L.; COMBA, A.; BERRA, M .A.; SILVA, R. A.; LABUCKAS, D. O.; DAS, U. N.; EYNARD, A. R.; PASQUALINI, M. E. Synergistic anti-tumor effects of melatonin and PUFAs from walnuts in a murine mammary adenocarcinoma model. **Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 570-577, 2015.

HATTORI, A.; MIGITAKA, H.; IIGO, M.; ITOH, M.; YAMAMOTO, K.; OHTANI-KANEKO, R.; HARA, M.; SUZUKI, T.; REITER, R. J. Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. **Biochemistry and Molecular Biology International**, v. 35, n. 3, p. 627-634, 1995.

KOCA ÇALIŞKAN, U.; AKA, C.; BOR, E. Melatonin in Edible and Non-Edible Plants. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 74, n. 1, p. 75-83, 2017.

LERNER, A. B.; CASE, J. D.; TAKAHASHI, D. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 80, n. 10, p. 2057-2058, 1958.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; MANCHESTER, L. C.; SIMOPOULOS, A. P.; MALDONADO, M. D.; FLORES, L. J.; TERRON, M. P. Melatonin in Edible Plants (Phytomelatonin): Identification, Concentrations, Bioavailability and Proposed Functions. **World Review of Nutrition and Dietetics**, v. 96, [s. n.], p. 211-230, 2007.