



Propriedades farmacológicas de *Morinda citrifolia*: uma breve revisão de literatura

Beatriz Gomes da Silva¹, Ítalo Rafael Alves de Sousa², Bruno Vinícius Barros Regueira³,
Heloísa Isabela Leão⁴, Pedro José Rolim Neto⁵, Larissa Araújo Rolim⁶, Rosali Maria Ferreira
da Silva⁷.

Resumo

Morinda citrifolia, popularmente conhecida como noni, é uma planta tradicional da Ásia, sendo há mais de 2000 anos utilizada como alimento e planta medicinal. No Brasil, o seu cultivo ocorre principalmente em estados como Pernambuco, Sergipe, Pará, Acre, São Paulo e Minas Gerais. Todas as suas partes são utilizadas popularmente como remédio, desde suas cascas até as suas flores e frutos. Em diversos locais no mundo, o seu consumo de força medicinal é realizado para o tratamento de infecções bacterianas, virais e fúngicas, infecções parasitológicas, diabetes, hipertensão, úlceras gástricas, inflamação, combate, prevenção de câncer e também para estimular o sistema imunológico. Fitoquimicamente já foram identificados cerca de 200 compostos, entre eles antraquinonas, taninos, cumarinas, flavonóides, etc. Seu grande valor nutricional e de composição fitoquímica fazem com que essa planta tenha um potencial muito importante para a indústria farmacêutica e alimentar. Por isso diversos estudos explorando muitas atividades farmacológicas de *M. citrifolia* são realizados. A presente revisão tem como objetivo fazer um compilado de informações sobre as atividades antidiabética, anticancerígena, antioxidante e antiobesidade de *Morinda citrifolia*.

Palavras-Chave: Noni, Antiobesidade, Antidiabética, Anticancer e Antioxidante.

Pharmacological properties of *Morinda citrifolia*: a brief literature review *Morinda citrifolia*, popularly known as noni, is a traditional plant from Asia, used for over 2000 years as a food and medicinal plant. In Brazil, its cultivation occurs mainly in states like Pernambuco, Sergipe, Pará, Acre, São Paulo and Minas Gerais. All its parts are popularly used as a medicine, from its peels to its flowers and fruits. In several places in the world, the consumption of medicinal strength is used to treat bacterial, viral and fungal infections, parasitological infections, diabetes, hypertension, gastric ulcers, inflammation, fighting, cancer prevention and also to stimulate the immune system. Phytochemically about 200 compounds have already been identified, including anthraquinones, tannins, coumarins, flavonoids, etc. Its great nutritional value and phytochemical composition make this plant a very important potential for the pharmaceutical and food industry. Therefore, several studies exploring many pharmacological activities of *M. citrifolia* are carried out. This review aims to compile

¹ Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de farmácia, UFPE, gomesbeatriz@gmail.com, (autora para correspondência).

² Graduando em farmácia, Departamento de Farmácia, UFPE, italo.net2014@gmail.com

³ Graduando em farmácia, Departamento de Farmácia, UFPE, brunovbregueira@gmail.com

⁴ Graduanda em Farmácia, Departamento de Farmácia, UFPE, heloisaleao1183@gmail.com

⁵ Professor, Departamento de Farmácia, UFPE, rolim.pedro@gmail.com

⁶ Professora, Central de Análise de Fármacos, Medicamentos e Alimentos, UNIVASF, rolim.lar@gmail.com

⁷ Professora, Departamento de Farmácia, UFPE, rosallitm@gmail.com



Ciências da Saúde

information on the anti-diabetic, anti-cancer, antioxidant and anti-obesity activities of *Morinda citrifolia*.

Keywords: Noni, Anti-obesity, Antidiabetic, Anticancer and Antioxidant.

1. Introdução

Morinda citrifolia (*M. citrifolia*), popularmente conhecida como noni, é uma planta originária da Ásia e Austrália, é bastante cultivada no Caribe, Polinésia e América do Sul. A espécie pertencente à família Rubiaceae, há mais de 2000 anos é utilizada pelos polinésios como planta medicinal e como alimento (SERAFINE *et al.*, 2010). No Brasil o cultivo e a utilização de *M. citrifolia*, principalmente com finalidade terapêutica, é uma prática recente. Acredita-se que o cultivo do fruto iniciou a partir de pessoas que trouxeram sementes originárias do Caribe ou Polinésia. Por apresentar uma grande capacidade adaptativa, o noni pode ser cultivado em diversos tipos de solos, até mesmo solos rochosos e vulcânicos. Os estados do Acre, São Paulo, Pernambuco, Minas Gerais, Sergipe, Ceará e Pará, são exemplos de locais onde há o cultivo do noni em solos brasileiros (CORREIA *et al.*, 2011).

Pertencente à família Rubiaceae, *M. citrifolia* é popularmente utilizada pelos polinésios como alimento e como planta medicinal. Produtos derivados de folhas e frutos são vendidos na forma de cápsulas, chá e suco do fruto, sendo essa última apresentação a mais popular. Nos Estados Unidos desde os anos 90 que produtos de origem do noni são comercializados, o suco ficou popular nessa região devido a sua fama de cura tudo para uma grande variedade de doenças. Na Europa o comércio do suco de noni é vendido de forma legal desde 2003 (POTTERAT E HAMBURGER, 2007). Na Ásia, o consumo é realizado para o tratamento de infecções bacterianas, virais e fúngicas, infecções parasitológicas, diabetes, hipertensão,

úlceras gástricas, inflamação, combate e prevenção de câncer e também como estimulante do sistema imunológico (CHAN-BLANCO *et al.*, 2005; KAMIYA *et al.*, 2010). A cada parte da planta é atribuída uma atividade medicinal diferente, no Brasil, a população que o consome atribui ao vegetal algumas ações terapêuticas, entre elas: cicatrizante, estimulante sexual, hipotensor, anti-hiperlipidêmico e anti-inflamatório (BARBOSA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.* 2010).

Diante da vasta possibilidade de atividades farmacológicas atribuídas à planta, verifica-se que *M. citrifolia* é um objeto de estudo que levanta bastante interesse da comunidade científica. Tendo em vista que existe um crescente número das doenças atreladas a uma má alimentação e aos hábitos comportamentais modernos, como: sedentarismo, tabagismo, etilismo que podem culminar em câncer, obesidade e diabetes mellitus tipo dois. Assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura a cerca de estudos sobre a atividade antiobesidade, antidiabética, antioxidante e anticancerígena de *M. citrifolia*.

2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica que subsidiou a presente revisão foi baseada na consulta de trabalhos publicados nos últimos anos 23 anos (1997-2020) conforme as palavras chaves e base de dados, apresentados a seguir: Scielo, Google acadêmico, Periódicos Capes, Science Direct e Pubmed. Nas bases Google acadêmico, Periódicos Capes foram usadas as seguintes palavras chaves: *Morinda citrifolia*, anticancerígeno, antidiabético, antioxidante e anteobesidade. Nas plataformas Science



Ciências da Saúde

Direct e Pubmed foram abordados os seguintes termos: antioxidant, anti-obesity, anticancer, *Morinda citrifolia*.

Para seleção de trabalhos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: 1) artigos publicados nos principais periódicos da área; 2) Idiomas: inglês e português; 3) Artigos disponíveis na íntegra. Após o compilado de informações obtidas a partir dos filtros de pesquisa aplicados, foi possível observar uma gama de conteúdo sobre *M. citrifolia*. Ao que interessava a presente revisão, foram encontrados e consultados 68 trabalhos.

3. Resultados e Discussão

Neste presente trabalho foram consultados 68 trabalhos, sendo eles divididos em: 64 artigos científicos, 1 patente, 2 folhetos técnicos e 1 dissertação.

3.1 Características botânicas e composição química de *Morinda citrifolia*

É uma árvore que mede entre 3 e 10 m de altura, cresce em região costeira e região florestal com 400 m acima do nível do mar. Os galhos são angulares e podem ser observadas ranhuras. Suas folhas são elípticas, com margens onduladas e opostas, apresentando coloração verde brilhante na face superior e opaca na inferior. Cerca de 200 metabólitos secundários já foram identificados e/ou isolados de diferentes partes de *Morinda citrifolia*. Contudo o seu perfil fitoquímico completo ainda não está elucidado, isso se deve ao fato que os seus constituintes e suas concentrações podem variar de acordo com a localização de plantio, de acordo com a parte estudada e também, com relação ao fruto, de acordo com o seu estado de maturação e estação do ano (DENG *et al.*, 2010; ILOKI ASSANGA *et al.*, 2013).

Segundo SERAFINE *et al.*, (2010) o perfil fitoquímico das folhas de *Morindacitrifolia*, coletadas em um estado do nordeste brasileiro, apresenta flavonóides, alcalóides, cumarinas, taninos, triterpenos, saponinas e esteróides, e uma quantidade de 196.8 mg de compostos fenólicos (ácido gálico). A polpa do fruto noni, de origem brasileira, mostrou uma grande quantidade açúcares redutores e uma grande quantidade de minerais (DA SILVA *et al.*, 2012). De novembro a fevereiro, a planta encontra-se no período de florescência, tendo todas as suas partes destinadas para fins terapêuticos em várias culturas (WANG *et al.*, 2002), estas partes utilizadas vão desde as cascas até suas flores, contudo, o que se vê como mais utilizado pela população no geral são seus frutos, em forma de suco (CHAN-BLANCO *et al.*, 2006; KAMIYA *et al.*, 2010).

Após um ano, ou nove meses, de plantio, em condições favoráveis, a planta começa a produzir seus primeiros frutos. Ela consegue produzir de modo constante, podendo assim ser possível observar numa mesma planta frutos em diferentes estágios de maturação. O fruto é oval e carnudo, com regiões em relevo, a sua coloração varia do verde para o amarelo, ficando pouco translúcido quando maduro. Apresenta muitas sementes e quando maduro, exala um odor forte parecido com odor de ranço. À medida que o fruto vai amadurecendo, a sua coloração e firmeza vai se alterando. Quanto mais verde e imaturo o fruto se apresenta, mais firme a sua consistência será. Ao atingir a coloração amarela, ele começa a tornar-se mais macio. Quando atinge uma coloração cinza e translúcida, sua consistência é totalmente macia (CHAN-BLANCO *et al.*, 2006; SCOT, 2006).

O fruto é composto por 90% de água, sua matéria seca é formada principalmente por proteínas e fibras



Ciências da Saúde

alimentares. A fração proteica da matéria seca do fruto do noni corresponde a 11,36%, sendo a maioria dos aminoácidos composta por ácido glutâmico, isoleucina e ácido aspártico (CHUNHIENG, 2003). Segundo CHUNHIENG(2003), o fruto apresenta uma quantidade considerável de carboidratos, 11,9 g/L de glicose e 8,2 g/L de frutose. Segundo Dar *et al* (2009), 100 g do extrato seco da fruta contém 71% de carboidratos, 36% de fibras, 5,2% de proteínas e 1,2% de lipídios. De acordo com estudos de BUI e colaboradores (2006), dos sucos de *Morinda citrifolia* L. cultivados no Vietnã, a fração insolúvel em etanol é formada principalmente de carboidratos, 67%, o ácido urônico é o seu principal componente. As substâncias responsáveis pelo odor característico do fruto são as cumarinas. Dentre elas, a escopoletina é a que pode atribuir a atividade antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória (DENG *et al.*, 2010).

Segundo CHAN-BLANCO *et al.* (2006), as antraquinonas estão como os compostos fenólicos majoritários. Uma das mais promissoras antraquinonas identificadas e isoladas é a damnacanthal, essa molécula foi isolada em extratos de raízes de *Morinda citrifolia*. A damnacanthal é identificada como um potente inibidor de diversos tipos de tirosina quinase, estando assim relacionada com um efeito anti-angiogênese. Estudos também apontam essa molécula como antilinfangiogênico, bem como anti-vascular (GARCIA-VILAS *et al.*, 2016). Pesquisas de WANG *et al.* (2016) isolaram mais duas novas antraquinonas, identificaram mais dez antraquinonas e três derivados de cumarinas, entre elas a escopoletina. Esses compostos foram testados *in vitro* e mostraram ação antiviral, citotóxica e antibacteriana.

Estudo comparativo entre as fases de crescimento do fruto de *M. citrifolia* no verão e no inverno avaliou a quantidade

de compostos fenólicos totais, rutina e escopoletina. Como resultado foi observado que nos frutos maduros a quantidade de compostos fenólicos totais foi maior em frutos colhidos no inverno do que os frutos colhidos no verão, 221 mg de ácido gálico por grama de matéria seca e 154 mg de ácido gálico por grama de matéria seca, respectivamente. A concentração de rutina nos frutos foi duas vezes maior no inverno do que no verão, também foi observado que a quantidade de rutina estava maior nas flores do que no período de crescimento dos frutos. A escopoletina começou a ser detectada à medida que os frutos foram crescendo, sendo assim um bom indicador de maturação do fruto. No inverno a quantidade de escopoletina foi maior que no verão, sendo 3,07 mg por grama do peso seco e 2,01 mg por g do peso seco (LIN *et al.*, 2014).

Estudos de SINGH e SINGH (2013) realizados com frutos (maduros e imaturos), sementes (maduras e imaturas), flores, ramos, raízes, cernes e caule de *M. citrifolia* mostram a variação de concentração de alguns compostos bioativos nessas diferentes áreas da planta e em diferentes estágios de maturação. A concentração de polifenol foi de 153,2 até 250,7 mg/100 g, sendo a maior concentração em sementes maduras e a menor em cernes. Flavonóides também foram mensurados, tendo como resultados de 190,0 até 321,4 mg/100g, o menor valor foi encontrado em frutos maduros e o maior valor em raízes. Os pesquisadores também avaliaram a concentração de taninos, tendo como resultados uma variação de 335,8 até 607,5 mg/100 g em diferentes partes de *Morinda citrifolia*. O maior valor foi encontrado em sementes maduras e o menor no caule.

3.2 Ação antiobesidade

O uso do noni demonstrou ser uma boa alternativa no tratamento da



Ciências da Saúde

obesidade em modelos animais (INADA *et al.*, 2017). Um estudo realizado por IDA *et al.* (2017) avaliou os efeitos do extrato etanólico de folhas secas de noni na dinâmica das células do tecido adiposo associadas aos níveis de triglicerídeos e adiponectina (um hormônio envolvido na regulação da glicemia e do catabolismo de ácidos graxos) em ratos Wistar que sofriam de síndrome metabólica.

Os resultados demonstraram que a ingestão do extrato etanólico de folhas de noni leva a redução da gordura abdominal e dos níveis de triglicerídeos associados ao alto nível de adiponectina no tecido adiposo. Ainda nesse mesmo estudo, o uso do extrato alcoólico de folhas frescas de noni mostrou resultados positivos na redução de gordura fecal e no conteúdo lipídico plasmático em ratos tratados com uma dieta hiperlipidêmica por um período de nove semanas. Esse tratamento promoveu uma considerável melhora nas alterações metabólicas existentes na obesidade.

No Brasil, é possível observar a utilização popular dos frutos da espécie com finalidade de se atingir o emagrecimento, efeitos antihiperlipemiantes e hipolipemiantes, Artigos de revisão recentes, como o de LEMES *et al.* (2020) reuniram um compilado de informações e citam a *M. citrifolia* ainda como sendo uma planta com uma pequena base de dados científicos discutidos, com isso, é possível observar que os estudos não avançaram tanto ao ponto da ANVISA rever os critérios citados na regulação 278/2005 e permitir a produção de medicamentos, para as finalidades citadas, a partir da espécie.

MANDUKHAIL *et al.* (2010) também verificaram que a administração de extratos hidroalcoólicos de folhas, raízes e frutos de noni em ratos com hiperlipidemia induzida por uma dieta rica em gorduras provocou a diminuição

dos níveis de colesterol total e triglicerídeos, o que comprovou o efeito anti-dislipidêmico do noni através da inibição da biossíntese, secreção e absorção dos lipídeos. PAK-DEK *et al.* (2008) relataram que o extrato etanólico de folhas e frutos de noni pode ser usado como agentes de controle de peso corporal por provocarem a inibição da lipase lipoprotéica, enzima envolvida na hidrólise dos triglicerídeos das lipoproteínas e que está aumentada no tecido adiposo de indivíduos obesos, funcionando como um biomarcador de obesidade.

WANG *et al.* (2012) realizaram um outro estudo com 132 participantes, onde os critérios de aceitação foram: idades entre 18 até 65 anos, utilização de 20 ou mais cigarros por dia, um histórico de tabagismo bastante elevado que excedesse um ano e sem utilização de medicamentos ou vitaminas antioxidantes, pelo menos nos três últimos meses. No fim do estudo foi observado que o consumo diário de suco industrializado de noni (suco de noni Taitiano) por trinta dias, aprovado pela União Europeia, gerou resultados positivos.

Este consumo resultou em uma grande redução dos níveis de colesterol total, LDL (lipoproteína de baixa densidade), triglicerídeos e homocisteína (um aminoácido envolvido na lesão endotelial e formação de trombos), além de níveis elevados de lipoproteínas de alta densidade (HDL) nos participantes fumantes. Foi descrito que o noni possui efeitos inibitórios nas enzimas HMG-CoA Redutase e acil Coenzima A acetiltransferase (enzimas envolvidas na síntese de colesterol e na formação de ésteres de colesterol no fígado, respectivamente) e que a presença de iridoides no suco de noni induziu a diminuição da dislipidemia provocada pelo fumo.



Ciências da Saúde

Um estudo desenvolvido por NISHIOKA e NERURKAR (2007) mostrou que ratos alimentados com uma dieta hiperlipidêmica tratados com suco de noni apresentaram redução de 25% do peso corporal, além de uma redução do peso do tecido adiposo e dos níveis séricos de triglicerídeos nesses animais. LIN *et al.* (2012) também avaliaram o potencial anti-dislipidêmico do suco de noni em hamsters submetidos a uma dieta rica em gorduras e colesterol, e observaram que o suco de noni reduziu os níveis séricos de triglicerídeos e colesterol, a deposição de lipídios no fígado e o índice aterogênico nesses hamsters.

Outro estudo realizado por LEE *et al.* (2012), onde foi utilizado um pó fermentado enriquecido que continha algumas cepas bacterianas do gênero bacillus, produzido através do fruto, se mostrou mais eficaz em reduzir a hemoglobina glicada, triglicerídeos do soro, LDL sanguíneo, além de melhorar a sensibilidade à insulina em comparação a outro grupo de ratos diabéticos que foram tratados com suco de noni não fermentado. Isto é interessante porque outro estudo de SALLEH *et al.* (2002) mostrou que o noni diminuiu a oxidação do LDL nos hepatócitos humanos, o que diminui o risco de formação de placas de ateromas e suas complicações posteriores, e segundo CHANG *et al.* (2013) e LIN *et al.* (2013) foi capaz de diminuir o acúmulo de gordura no fígado induzida pelo excesso de álcool, diminuir hiperlipidemia além de hipercolesterolemia em ratos que estavam sob uma dieta rica em gorduras e também, ao mesmo tempo, em consumo do noni.

SHOEB *et al.* (2016) demonstraram que a administração de duas doses de suco de noni em ratos submetidos a uma dieta hiperlipidêmica resultou em redução significativa do colesterol total, dos triglicerídeos e da LDL em ambas as doses. A redução do colesterol total foi

verificada com a dose mais baixa de suco, atingindo valores semelhantes aos do grupo controle (ratos tratados com atorvastatina, um medicamento utilizado para tratar dislipidemias). Além disso, NERURKAR e ECK (2008) relataram que o suco de noni pode reduzir a resistência à insulina relacionada à obesidade, através da inibição de espécies reativas de oxigênio e do dano mitocondrial. Segundo HARADA *et al.* (2010), o suco de noni previne infartos (íntima relação com diminuição de LDL já apresentada), danos cerebrais e desenvolvimento de intolerância a glicose que ocorre após isquemia.

O efeito de formulações à base de noni como suplementação alimentar foi avaliado por PALU *et al.* (2011). Eles realizaram um estudo com vinte e dois homens e mulheres (16 mulheres e 6 homens) com sobrepeso que utilizaram formulações à base de noni associadas à prática de exercícios físicos, estes foram de dois tipos, exercícios aeróbicos e treinos de força (danças na modalidade zumba, caminhadas, corridas, etc). A redução de peso e a redução média da massa gorda foram bastante significativas e resultaram na diminuição do índice de massa corporal e da porcentagem de gordura corporal nesses indivíduos.

3.4 Ação antidiabética

O crescente número de pessoas portadoras de diabetes mellitus tipo dois movimentou a pesquisa mundial a buscar novas alternativas terapêuticas tendo como base a utilização de produtos naturais, NERURKAR *et al.* (2011) fizeram um estudo utilizando o suco do noni fermentado em ratos que estavam sob uma dieta rica em lipídeos, e mostrou com este estudo que houve uma melhoria no metabolismo da glicose e influência na ação da insulina. Os frutos utilizados foram coletados de algumas árvores em regiões dos Estados Unidos, foram colocados em jarros de vidros



Ciências da Saúde

fechados e ficaram fermentando por duas semanas. Com o suco obtido da fermentação, utilizou-se uma pipeta e os ratos foram alimentados diariamente pela boca, duas vezes no dia, por duas semanas.

Para análise dos resultados, utilizou-se o sangue dos animais coletados em tubos heparinizados, em seguida separou-se o soro. A relação do suco do noni fermentado com a melhoria do metabolismo da glicose, é que, segundo o estudo, o suco pode reduzir as enzimas que participam da gliconeogênese, além de regular a expressão do fator de transcrição *FOXO1*.

Com redução da gliconeogênese, se reduz a síntese endógena de mais glicose, desta maneira é possível manter níveis séricos aceitáveis do carboidrato. O tecido adiposo branco (TAB) é responsável pelo acúmulo energético em forma de gordura por um equilíbrio dinâmico entre dois processos bioquímicos e fisiológicos denominados lipogênese e lipólise. O hormônio insulina é responsável por modular esses dois processos, levando ao aumento do acúmulo triacilglicerol (TAG) no TAB. O fator de transcrição (*FOXO1*) é necessário para correta atuação e desempenho da insulina nos diferentes tecidos, incluindo o próprio tecido adiposo branco (VALENTIM; KETTELHUT, 2016).

Desta forma, a modulação da expressão do fator relatada pelo estudo pôde possivelmente contribuir para o desempenho da insulina. E ainda segundo o estudo, a suplementação com suco de noni em ratos com uma dieta rica em lipídeos pôde ajudar a regular a manutenção de valores de glicose circulante no plasma, através da modulação da expressão de enzimas produzidas no fígado, responsáveis pela gliconeogênese e glicólise (utilização da glicose para obtenção de energia), através da fosforilação do fator (*FOXO1*) já abordado.

KUSIRISIN *et al.* (2009) relataram um extrato etanólico feito das folhas e dos frutos maduros do noni que se mostrou capaz de inibir a glicação de proteínas plasmática no plasma de pacientes diabéticos. Este estudo corrobora com os resultados obtidos por Lee *et al.* (2012) que observaram a diminuição da formação da hemoglobina glicada.

Segundo NAYAK *et al.* (2007) uma elevação do conteúdo de hidroxiprolina, ácido carboxílicos, polifenóis, esteroides e taninos, bem como a atividade antimicrobiana e *in vitro* do suco do noni fermentado, foram especulados a terem relação com a atividade antidiabética. Outro estudo realizado por NAYAK *et al.* (2011) mostrou que a utilização do suco do noni teria capacidade de reduzir os níveis glicêmicos em ratos que tiveram diabetes induzida em laboratório. Durante o estudo administrou-se uma porção do suco em um grupo dos animais oralmente em uma dosagem de 2 ml/kg duas vezes ao dia, por vinte dias em conjunto com água e comida, a partir do dia que estes animais tiveram diabetes induzida.

Uma dosagem de glibenclamida (um fármaco da classe das sulfoniuréias) dissolvida em DMSO juntamente com comida e água, foi administrada em outro grupo modelo de animais diabéticos na mesma dosagem e no mesmo período no qual foram administradas as doses contendo suco de noni, mudando apenas a frequência, que foi de apenas uma vez ao dia. Também se formou um grupo controle que só recebeu comida e água, além de um grupo controle com diabetes induzida que também só recebeu água e comida, ambos receberam o tratamento por um período de vinte dias.

Após o período de administração foi observado que o suco fermentado de *M. citrifolia* apresentou um efeito hipoglicemiante equivalente a



Ciências da Saúde

glibenclamida. Além disso, também foi observada uma prevenção da degeneração hepática. HORSFALL *et al.* (2008) também observaram que ao utilizar o suco do fruto em ratos que tiveram diabetes induzida, foi possível verificar a redução dos níveis sanguíneos de glicose e que existe atividade sinérgica quando utilizando em conjunto com a terapia insulínica.

Os primerosídeos lucidina 3-O- β -D-primeverosídeo e morindona-6-O- β -D-primeverosídeo citados por KAMIYA *et al.* (2008) que teriam capacidade de reduzir a glicose em ratos que tiveram diabetes induzida, foram encontrados nas raízes da planta, e os compostos alizarina-2-metil éter, rubiadina-1-metil éter, e 1,2 dimetoxiantraquinona citados por LIU *et al.* (2012), também foram encontrados no mesmo local, os autores sugerem que estes dois últimos teriam capacidade de aumentar a diferenciação celular de adipócitos, aumentando o acúmulo de gordura dos ratos, tendo desta maneira efeito similar à insulina. Esta informação poderá futuramente constituir dados para novas abordagens antidiabéticas.

Outro estudo feito por JENSEN *et al.* (2010) mostrou que também conseguiram reduzir os níveis sanguíneos de glicose em ratos diabéticos ao usar o extrato de folhas da espécie, o que reforça a ideia de que diferentes partes da planta possuem diversos compostos com atividades medicinais variadas. É importante ressaltar que OWEN *et al.* (2008) relataram que a utilização dos frutos maduros e do extrato das folhas de *M. citrifolia*, teriam capacidade de ter uma atividade insulinomimética, porém não tinham efeitos sobre a ação da mesma. Isso abre uma possibilidade para possíveis estudos que poderiam vir a comprovar como essa atividade mimética à insulina (tanto dos frutos maduros quanto do extrato das folhas), se estabelece e porque ambos não teriam

capacidade de atuar modulando a ação do hormônio insulina.

Diferentemente do já exposto, um estudo realizado na república de Palau, um país da Oceania, indicou que o noni não reduziu os níveis sanguíneos de glicose em dois participantes que utilizaram o fruto, porém, este foi responsável pela diminuição de peso e de pressão sanguínea em 15 pessoas que também estavam no estudo (GRAZ *et al.* 2014).

Vários medicamentos antidiabéticos compartilham o mecanismo de ação que aumenta a sensibilidade à insulina além da diferenciação dos adipócitos (LU *et al.* 2013). Segundo LIU *et al.* (2012) três compostos antraquinônicos isolados de um extrato metanólico de raízes de *Morinda citrifolia* aumentaram a diferenciação *in vitro* de células adiposas. Um estudo que usou isoladamente os compostos: ácido ursólico, éter dimetílico de lirioreosinol B, Episesamina 2,6-dicatecol obtidos através de um extrato metanólico de noni seco mostrou-se capaz de aumentar a captação de glicose pelos adipócitos *in vitro* de forma dose-dependente, semelhantemente ao fármaco rosiglitazona. O estudo ainda relatou uma inibição da proteína tirosina fosfatase 1B. Esta proteína está correlacionada com o aumento da resistência à insulina, logo sua inibição poderia justificar o mecanismo antidiabético dos compostos (NGUYEN *et al.* 2013).

3.5 Ação antioxidante

Extratos aquosos, alcoólicos (etanol) e hidroalcoólicos (etanol 40%/água) de folhas, raízes e caule de *M. citrifolia* foram utilizados para avaliação de sua atividade antioxidante através do ensaio de eliminação do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), usando como controle o ácido ascórbico e o hidroxitoluenobutilado (BHT). Estes extratos foram produzidos por



Ciências da Saúde

maceração por 3 dias, usando os diferentes solventes descritos.

O extrato alcoólico de todas as partes estudadas da planta (raízes, folhas e caule), apresentou uma atividade antioxidante um pouco maior que dos outros extratos, levando em consideração a eliminação do radical (DPPH) com valores de IC₅₀ de 5,98 mg / mL, 6,10 mg / mL e 6,19 mg / mL, respectivamente. Como resultado final, foi possível observar um valor de IC₅₀ (mg / mL) de 0,003± 0,01 para o ácido ascórbico e 0,062± 0,03 para o hidroxitoluenobutilado em comparação com os resultados das atividades antioxidantes dos extratos alcoólicos.

Os autores explicam que isso pode estar atribuído a compostos fenólicos como antraquinonas, flavonóides e cumarinas (SAM-ANG *et al.*, 2020). PALIOTO *et al.* (2015) realizaram estudos que avaliaram a atividade antioxidante em extratos obtidos por diferente solventes. Como resultado também foi observado uma maior atividade antioxidante em alguns extratos do que em outros, sendo os extratos metanólico e metanol-acetona os que apresentaram maior ação antioxidante.

NGUYEN (2020) avaliou a ação antioxidante de amostras de polpa de *M. citrifolia*, estas foram secas a 45 ° C por 8 horas até um teor de umidade de 8,5%, em seguida foram torradas a 170 ° C por 20 minutos. Foi observado que na amostra controle de fruto que não passou por nenhum processo de secagem, a atividade antioxidante foi maior. Pesquisas de ARRIAGA *et al.* (2016) compararam o efeito antioxidante do fruto seco em diferentes temperaturas, 50°, 60° e 70° C.

Os resultados obtidos mostraram que os frutos secos a 70°C apresentaram uma capacidade antioxidante menor, já entre os frutos secos a 50 e 60° C não houve uma diferença significativa entre

esses dois últimos. A capacidade antioxidante foi medida através do teste de DPPH e foi verificado que os frutos secos apresentaram uma capacidade entre 82-93 %. Isto possivelmente decorre do fato que a temperatura pode ser prejudicial aos compostos antioxidantes, e expor os frutos a uma secagem em temperaturas muito elevadas pode corroborar para diminuição da atividade desta classe de compostos.

Estudos *in vivo* com as folhas de *Morinda citrifolia* para avaliar a ação do extrato aquoso para aliviar a fadiga física, sendo um dos parâmetros avaliados a ação contra as espécies de oxigênios reativos (ROS). Os animais utilizados foram camundongos fêmeas, um grupo recebeu 200 mg/kg do extrato e outro grupo recebeu 400 mg/kg do extrato, além dos grupos controle, ambos receberam o extrato aquoso das folhas da planta por via oral (através de gavagem), por vinte e oito dias. Após o período de tratamento de vinte e oito dias com o extrato, foi observado que nos animais dos dois grupos que foram tratados com o extrato de folhas de *M.citrifolia* apresentaram uma redução significativa da concentração plasmática de malondialdeído, quando comparado ao grupo controle que fez exercício.

O composto malondialdeído é um marcador natural de estresse oxidativo. Além disso, foi verificado que a concentração de glutathione reduzida (GSH) no plasma sanguíneo foi duas vezes maior no grupo que recebeu 200 mg/kg de extrato de folhas. Porém, nos tecidos hepáticos e no músculo não houve uma diferença significativa na concentração de GSH entre os grupos estudados. O GSH é um antioxidante natural, sua presença é de grande importância para prevenir a citotoxicidade causada por ROS (SHALAN *et al.*, 2016). O estudo não explicita o motivo da diferença da expressão de GSH entre o grupo que recebeu 200 mg/kg e 400 mg/kg.



Ciências da Saúde

ILOK ASSANGA *et al.* (2013) investigaram a atividade antioxidante de frutos de *M. citrifolia* em diferentes estágios de maturação e em diferentes estações do ano. Nesse estudo a capacidade antioxidante foi avaliada pelo método DPPH, pelo teste de capacidade de redução férrica (FRAP), pela avaliação da inibição da atividade de oxido nítrico e também foi determinada a quantidade de ácido ascórbico. Os ensaios de DPPH mostraram que a capacidade antioxidante varia de acordo com a estação do ano e o estágio de maturação.

Nos frutos colhidos de fevereiro-março a atividade aumentou significativamente para os frutos que estavam no estágio dois de maturação, começando a apresentar coloração amarela, e diminuiu significativamente no estágio três, começando a apresentar uma textura mais suave e ficando translúcido. Entre maio-junho não houve mudanças significativas na ação antioxidante entre os estágios, exceto para o estágio três que houve uma diminuição. Observou-se que os mesmos estágios de maturação apresentaram uma variação na atividade antioxidante nas diferentes estações do ano. O estágio um, completamente imaturo, e o estágio três foram que apresentaram essa variação, os dois mostraram uma ação antioxidante menor e uma diminuição na concentração de compostos fenólicos. Os estágios dois e quatro apresentaram uma variação menor da atividade antioxidante pelo DPPH nas diferentes épocas de colheita (ILOK ASSANGA *et al.*, 2013).

Os testes de FRAP também mostraram uma variação da atividade de acordo com a estação do ano e o estágio de maturação. A época de colheita que apresentou uma diferença significativa foi em novembro, que apresentou uma ação três vezes maior que os frutos colhidos em fevereiro-

março. O estágio três colhido em fevereiro-março e maio-junho apresentou um menor poder redutor do que o estágio dois. O maior poder redutor foi verificado nos estágios dois e quatro de maturação colhidos em novembro, enquanto o menor foi nos estágios de menor maturação e esse fato foi verificado em todas as estações.

A inibição da atividade de oxido nítrico foi verificada na inibição da sua produção em macrófagos. Os frutos colhidos em maio-junho apresentaram uma boa atividade inibitória em todos os estágios. Porém uma maior capacidade inibitória foi verificada nos frutos colhidos em novembro. A concentração de ácido ascórbico é maior em frutos maduros, enquanto os frutos imaturos apresentam uma menor concentração. Os frutos colhidos em maio-junho apresentaram uma quantidade maior que os demais meses de colheita (ILOK ASSANGA *et al.*, 2013).

Desta forma, é possível observar que as diferentes estações, condições ambientais e estados de maturação dos frutos alteram significativamente os níveis dos compostos químicos encontrados nesta parte da espécie. A atividade antioxidante pode sofrer mudanças decorrente da variação dos compostos antioxidantes presentes, dentre eles estão neoligninas, vitamina C, americanina A, morindolina, etc. Ambos desempenhando papel importante na prevenção de doenças degenerativas crônicas, como: câncer, doenças do coração e desordem neurológicas (ILOK ASSANGA *et al.*, 2013).

3.6 Ação anticancerígena

É descrito na literatura uma relação bastante interessante do fruto com neoplasias. Vários estudos mostram que o fruto teria uma possível ação anticâncer ao comparar resultados após administração de certas dosagens em animais no meio experimental. Em uma



Ciências da Saúde

pesquisa brasileira realiza por DA SILVA *et al.* (2016) foi utilizado um extrato etanólico dos frutos maduros frescos da planta para testar sua atividade antitumoral. Neste estudo utilizou-se o fruto sem sementes, misturou-se 500g das fatias já cortadas em 1000 mL de etanol.

Após o processamento que se executou, se obteve o extrato por turbólise, em seguida este foi filtrado, concentrado em rotaevaporador e refrigerado, até o momento que foi administrado em ratos que tiveram células tumorais responsáveis pelo sarcoma 180 (tumor de Crocker), e o carcinoma de Ehrlich, implantadas em suas regiões subaxilares. Foram feitos seis grupos, O extrato foi administrado por sete dias através de gavagem. Após o término do estudo pode se observar uma regressão estatisticamente significativa da massa tumoral do grupo de animais que receberam as células do carcinoma de Ehrlich, também foi possível ver efeito de regressão no outro grupo que recebeu células do sarcoma 180.

Mais estudos *in vivo* mostraram o potencial anticâncer da *Morinda citrifolia* L. Utilizando o suco industrializado do fruto noni (suco de noni Taitiano), CLAFSHENKEL *et al.* (2012) estudou que sua atividade aumenta a diferenciação da glândula mamária e reduz o crescimento do tumor mamário em camundongos que expressam o transgene c-erbB2 não ativado. Os camundongos foram divididos em dois grupos, um recebia 10% de suco de noni v/v, e o outro era o grupo controle.

O consumo do suco era feito através de sua adição na água desses animais, em suas garrafas, onde podiam se servir ao longo do dia. Essa mistura administrada tinha como objetivo mimetizar o consumo por mulheres. A concentração que foi utilizada no estudo equivalia a um consumo diário de 0,35mL de suco pelos camundongos, isto levando em consideração que os animais

tinham um consumo diário total de água no volume de 3,5 mL. O estudo se iniciou após a maturação sexual dos animais, o que é em torno de dois meses de idade, e durou até a idade máxima de quatorze meses.

Diferentes lotes do suco foram utilizados ao decorrer do estudo, após abertos eram refrigerados até a próxima administração. Um dos resultados deste estudo mostrou que a histopatologia identificou células tumorais invadindo os vasos sanguíneos dentro do tumor, em camundongos tratados com o suco de noni foi observado uma quantidade menor de tumores que apresentaram a invasão vascular em comparação ao grupo controle, que se aproximou da significância ($p < 0,072$, teste exato de Fisher).

No trabalho de TASKIN *et al.* (2009) foi investigado o potencial citotóxico do noni no tumor de ascite de Ehrlich cultivado em camundongos Balb-c fêmeas e o combinou com um potente agente anticâncer, a doxorubicina. Os tumores dos grupos que receberam o suco industrializado dononi (suco Alnoni), por 14 dias via oral (através de gavagem), estavam com os tumores de 40-50% diminuídos com relação ao grupo controle. A partir de testes, foi confirmado que esse fator anti-crescimento estava correlacionado com a indução de apoptose, confirmando que o noni pode ser útil para o tratamento deste câncer com ou sem a combinação com a doxorubicina.

Moléculas isoladas de *M. citrifolia* também são estudadas, uma delas é a damnacanthal. Este é um composto antitumoral que apresenta *in vitro* efeitos antineoplásicos contra carcinoma hepatocelular e leishmaniose, é um composto isolado a partir das raízes do fruto de *Morinda citrifolia*. Segundo ALITHEEN *et al.* (2010), ainda poderia ter ação inibitória sob leucemia promielocítica aguda, e ALI *et al.* (2000) falou sobre ter ação inibitória



Ciências da Saúde

contra carcinoma de mama. É relatado por DI SALVO *et al.* (1997) e TOSA *et al.* (1998) como esse composto antraquinônico age sobre as células limitando seu crescimento, segundo esses autores os mecanismos inibitórios se dão por: indução de apoptose, interferências no ciclo celular da célula e reduzindo o potencial invasivo das células cancerosas.

SUKAMPORN *et al.* (2016)relata que o compostodamnacanthal tem como alvo várias proteínas de transdução de sinal que estão relacionadas com a inibição do crescimento celular ou apoptose.A partir disso, o grupo desenvolveu uma nanoformulação com Damnacanthal, e mostrou que inibiu o crescimento de várias linhas de células cancerosas (HCT-116, HT-29, MCF-7 e PC-3) de maneira dependente da dose e do tempo, ou seja, quanto maior o tempo administrando a nanoformulação, maior a inibição do crescimento celular.

Ocorreu tambémuma diminuição na expressão da proteína ciclina D1, que é uma proteína superexpressa em vários tipos de câncer. O estudo se procedeu em quatro dias, obsevou-se que na concentração de 10 μ M do composto, foi possível observar 40%, 66% e 85% de inibição do crescimento celular nos dias um, dois e quatro respectivamente.

AZIZ *et al.* (2014), realizaram um estudo com o damnacanthalpara observar os efeitos antineoplásicos do composto frente uma linha de células cancerosas de mama humano responsivas a estrógeno (células MCF-7). Foi possível observar que durante o estudo, a população de células que foram tratadas com uma concentração de 8.2 μ g/ml do composto por um período de 72h, teve um aumento de 80% na fase G1 do ciclo celular, e que veio acompanhada de uma queda de 5% na fase S e de 8% na fase G2. Esses dados obtidos, para os autores do artigo, sugerem claramente que o composto induz

apoptose entre as células tratadas e induz a pós-parada da fase G1.

Também foi analisado neste estudo deAZIZ *et al.* (2014) o nível de expressão de genes proapoptóticos, tanto nas células malignas tratadas com o composto tão quanto naquelas que não receberam o mesmo, por um período de 72h. Os autores relataram que ocorreu uma mudança considerável na expressão dos níveis de caspases-7, p21 e de BAX nas que foram tratadas. A porcentagem de expressão dos níveis de proteína p53 aumentaram significativamente ($p < 0.05$), isso se comparando com o controle.

Simultaneamente foi relatado que ocorreu uma supressão nos níveis de expressão de proteínas pró-apoptóticas Bcl-2, XIAP e ER- α proteína com significância de ($p < 0.05$). Além disso, foi possível observar que as células que tiveram apoptose induzida pelo composto apresentaram alterações celulares como: fragmentação do material nucléico e condensação da cromatina. Os resultados da pesquisa mostraram que o damnacanthal exibiu potencial de citotoxicidade frente às células, com uma IC_{50} de 8,2 μ g/mL.Os resultados finais obtidos sugeriram que a atividade antitumoral se dá pelo aumento da expressão da proteína p53, seguida da expressão de p21 e melhorando a expressão de caspases-7 além de induzir a apoptose nas células cancerígenas estudadas (AZIZ *et al.* 2014).

ABU *et al.* (2018) avaliaram a atividade anticancerígena de uma outra antraquinona derivada da raiz do noni, o nordamnacanthal (NDAM), utilizando também as linhas celulares MCF-7 e MDA-MB-231 de adenocarcinoma de mama. O NDAM conseguiu inibir o crescimento e induzir a morte celular em células MDA-MB231 e MCF-7. A administração por via oral de 50 mg/kg de NDAM foi responsável por diminuir a progressão de tumores 4T1 em camundongos Balb/C após 28 dias de tratamento. O tratamento com NDAM também foi capaz de estimular a



Ciências da Saúde

resposta imune desses camundongos frente ao tumor, promovendo o crescimento da população de células T auxiliares, T citotóxicas e células NK.

PIARU *et al.* (2011) estudaram as propriedades antioxidantes, citotóxicas e a composição química do óleo essencial dos frutos *Morinda citrifolia*. Seus principais componentes foram ácidos carboxílicos (64,2%), ésteres (2,7%) e isotiocianato (0,4%). O efeito antioxidante na inibição do radical DPPH foi determinado por sua capacidade de doar hidrogênio. O óleo essencial de noni mostrou uma baixa atividade antioxidante ($IC_{50} = 943.24 \mu\text{g mL}^{-1}$), comparado ao controle, o hidroxitoluenobutilado ($IC_{50} = 18.46 \mu\text{g mL}^{-1}$). Já o grau de citotoxicidade foi avaliado através de ensaio de MTT com duas linhas de células de câncer humano, linha de células de carcinoma colorretal (HCT-116) e linha de células de carcinoma de mama (MCF-7).

As concentrações utilizadas do óleo foram de 10, 12,5, 50 e $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, e mostraram diferença significativa na inibição contra uma das linhas celulares de carcinoma com ($p < 0,01$). A inibição foi de forma dose-dependente. A linha de célula MCF-7 se mostrou mais sensível, com valor de IC_{50} de $78,15 \mu\text{g mL}^{-1}$ para o óleo essencial de noni. Já a célula HCT-116, apresentou valor de IC_{50} de $91,46 \mu\text{g mL}^{-1}$ frente ao uso do óleo do fruto. Isso deve ocorrer pela composição do óleo essencial de *Morinda citrifolia*, que não possui componentes com forte atividade inibitória celular suficiente para a segunda linhagem de células.

Um estudo realizado por SHARMA *et al.* (2015) testou diferentes extratos do fruto do noni maduro (clorofórmio, acetato de etila, etanol e butanol) frente a linhas de células cancerígenas de câncer de mama (MCF-7 e MDA-MB-231) e uma linha de células não cancerosas HEK-293 (Rim embrionário humano). O extrato do noni a partir de acetato de etila apresentou um grande perfil de atividade

anticâncer *in vitro*. O extrato de acetato de etila inibiu fortemente a proliferação das linhas celulares MCF-7, MDA-MB-231 e HEK-293 com valores de IC_{50} (quantidade do extrato para inibir a proliferação celular em 50%) de 25, 35, $60 \mu\text{g/mL}$, respectivamente, valores maiores do que os do fármaco paclitaxel (IC_{50} 15, 24 e $36 \mu\text{g/mL}$, respectivamente), que foi utilizado como controle positivo no estudo.

O extrato promoveu o aumento de apoptose em células MCF-7 e MDA-MB-231 e interrompeu o ciclo celular na fase G1/S em MCF-7 e na fase G0/G1 em células MDA-MB-231. O extrato à base de acetato de etila do noni também diminuiu a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) intracelular e o potencial de membrana mitocondrial.

FURUSAWA *et al.* (2003) verificaram que uma substância presente no suco do fruto maduro do noni rica em polissacarídeos imunomoduladores (Noni-ppt) possui potencial profilático e terapêutico contra otumor Sarcoma 180 sensível a imunomodulador. A atividade antitumoral do Noni-ppt promoveu uma taxa de cura de 25 a 45% em camundongos alógenos e sua atividade foi completamente abolida pela administração concomitante de inibidores específicos de macrófagos (2-cloroadenosina), células T (ciclosporina) e células NK (anticorpo anti-asialo GM1).

O Noni-ppt apresentou efeitos benéficos sinérgicos quando combinado com um amplo espectro de drogas quimioterápicas, incluindo cisplatina, adriamicina, mitomicina-C, bleomicina, etoposídeo, 5-fluorouracil, vincristina e camptotecina. Não apresentou efeitos benéficos quando combinado com paclitaxel, citosina arabinosídeo e drogas imunossupressoras anticâncer, como: ciclofosfamida, metotrexato e 6-tioguanina.

O Noni-ppt também demonstrou efeitos benéficos quando combinado com a citocina Th1 e interferon gama, mas sua atividade foi reduzida quando



Ciências da Saúde

combinado com citocinas Th2, interleucina-4 e interleucina-10, sugerindo assim que o Noni-ppt induz um estado imunológico dominante Th1 *in vivo*. A combinação do Noni-ppt com o imexon, um imunomodulador sintético, também demonstrou efeitos benéficos, mas não quando combinado com o copolímero MVE-2, um imunomodulador de alto peso molecular. Também não foi eficaz quando combinado com interleucina-2 ou interleucina-12.

LIM *et al.* (2016) compararam os macros e micros efeitos do extrato hidroalcoólico de folhas de noni no tratamento de câncer de pulmão metastizado *in vitro* e *in vivo* com os efeitos do medicamento anticâncer aprovado pela FDA, Erlotinibe. O extrato inibiu a proliferação e induziu apoptose de células A549 ($IC_{50} = 23,47 \mu\text{g}/\text{mL}$) e células de carcinoma pulmonar de Lewis (LL2) de camundongo ($IC_{50} = 5,50 \mu\text{g}/\text{mL}$) *in vitro*, interrompeu o ciclo de células cancerosas nas fases G0/G1 e aumentou significativamente a caspase-3/-8 sem alterar os níveis de caspase-9. O extrato não mostrou toxicidade em células pulmonares MRC5 normais.

Quarenta camundongos BALB/c foram submetidos a câncer de pulmão de células não pequenas A549 (NSCLC) estas foram injetadas por via subcutânea nas costas dos animais. Esses animais foram escolhidos aleatoriamente e foram postos em quatro grupos, dois grupos receberam por via oral (através de gavagem) 150 e 300 mg/kg de extrato de folha de noni (uma concentração diferente para cada grupo), outro recebeu Erlotinibe (50 mg/kg de peso corporal) e outro solução salina (controle), por 21 dias, ambos dois últimos grupos também receberam por via oral (gavagem).

Houve um aumento significativo dos genes TRP53 pró-apoptóticos, e regulação negativados genes pró-tumorigênese (BIRC5, JAK2/STAT3/STAT5A) nos

tumores dos camundongos. Houve também um aumento considerável da expressão anti-inflamatória de interleucina-4, interleucina-10 e NR3C1 no pulmão metastizado e tecidos de câncer hepático e nas respostas antioxidantes dependentes de NFE2L2 contra lesões oxidativas nos animais que receberam os extratos do noni.

O extrato elevou os neutrófilos séricos e reduziu os glóbulos vermelhos, hemoglobina, o volume corpuscular e a concentração de hemoglobina celular nos camundongos induzidos ao câncer de pulmão. O extrato ainda suprimiu a inflamação e o edema, e regulou positivamente as respostas antioxidantes endógenas e os genes apoptóticos para suprimir o câncer. O extrato de 300 mg/kg foi mais eficaz do que o Erlotinibe de 50 mg/kg para a maioria dos parâmetros medidos, o que dessa forma sugere uma possibilidade de substituição ou complementação terapêutica futura.

Em outro estudo, LIM *et al.* (2016 B) investigaram as propriedades imunostimulantes das folhas do noni e compararam com o Erlotinibe. Camundongos BALB/c foram submetidos por tumor pulmonar e foram submetidos a uma administração de 150 mg/kg e 300 mg/kg do extrato da folha, e erlotinibe (50 mg/kg) por 21 dias. O extrato de 300 mg/kg suprimiu significativamente (e de maneira dependente da dose) o crescimento do tumor pulmonar.

O extrato funcionou de maneira mais eficaz do que o tratamento com erlotinibe de 50 mg/kg. O extrato aumentou significativamente a contagem de linfócitos sanguíneos e células B do tecido do baço, células T e células NK, e reduziu o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que é um biomarcador de adenocarcinoma pulmonar. O extrato também suprimiu os marcadores inflamatórios da ciclooxigenase 2 (COX2) e aumentou o gene supressor de tumor (homólogo de fosfatase e tensina, PTEN). O



Ciências da Saúde

extrato etanólico de folha do noni de 300 mg/kg mostrou potencial promissor como um suplemento dietético terapêutico na supressão do adenocarcinoma do pulmão, estimulando as respostas imunes e modulando múltiplas vias de sinalização de genes de células cancerosas contra a proliferação dessas células e para a apoptose, sem produzir efeitos indesejáveis detectáveis.

Outros trabalhos *in vitro*, como o de GUPTA *et al.* (2013) que utilizaram Noni, cisplatina (CP) e os dois em combinação para estudar seus efeitos citotóxicos e indutores de apoptose em linhas de células HeLa e SiHa de câncer cervical, mostraram resultados significativamente diferentes e satisfatórios para a atividade anticâncer do suco de noni. Por dados de citometria de fluxo, a morte celular induzida por CP e Noni parece ser apoptose. E foi comprovada posteriormente quando se mostrou uma regulação positiva na expressão proteica de genes pró-apoptóticos (ERCC1, ERCC2, ERCC4 e XRCC1) através da utilização de Noni e Cisplatina.

5. Conclusão

Mais de 200 compostos fitoquímicos já foram identificados na espécie *Morinda citrifolia*, como por exemplo, flavonóides, antraquinonas, cumarinas, alcalóides, etc. Muitos desses compostos contribuem para diversas atividades farmacológicas, até mesmo para as atividades levantadas nessa revisão. Como foi visto, diversos testes e ensaios foram realizados a fim de comprovar as propriedades biológicas de *M. citrifolia* frente a obesidade, a diabetes, ao câncer e a oxidação. A planta noni se mostrou bastante promissora para o tratamento dessas doenças.

Isso abre caminhos para que mais pesquisas sejam desenvolvidas em prol do desenvolvimento de novos produtos que tenham a planta como componente de sua formulação, deste modo, suas

propriedades farmacológicas poderiam possivelmente ser mais exploradas para que haja o correto mapeamento, detecção e isolamento de suas substâncias farmacologicamente ativas, desta maneira, estas poderiam ser utilizadas futuramente como protótipos para síntese de novos fármacos, como anti-diabéticos, anticancerígenos, antioxidantes, dentre outros.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

ABU, N.; ZAMBERI, N. R.; YEAP, S. K.; NORDIN, N.; MOHAMAD, N. E.; ROMLI, M. F.; RASOL, N. E.; SUBRAMANI, T.; ISMAIL, N. H.; ALITHEEN, N. B. Subchronic toxicity, immune regulation and anti-breast tumor effect of Nordamnacantal, an anthraquinone extracted from the stems of *Morinda citrifolia* L. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, v. 18, p. 1-10, 2018.

ALI, A.M.; ISMAIL, N. H.; MACKEN, M. M.; YAZAN, L. S.; Mohamed S. M.; HO, A. S.; LAJIS, N. H. Antiviral, cytotoxic and antimicrobial activities of anthraquinones isolated from the roots of morinda elliptica. **Pharmaceutica Biology**, v. 38, p. 298-301, 2000.

ALITHEEN N.B.; MASHITOH, A. R.; YEAP, S. K.; SHUHAIMI, M.; MANAF, A.A.; NORDIN, L. Cytotoxic effect of damnacantal, nordamnacantal, zerum bone and betulinic acid isolated from Malaysian plant sources. **International Food Research Journal**, v. 17, p. 711-719, 2010.

ARRIAGA, M.A.I.; LOPEZ, R. I. I.; GARCIA, H. A. P.; AYALA, E.E.; MARTINEZ, L.X.L.; MOLINA, M.O. The impact of convective drying on the color, phenolic content and antioxidant capacity of



Ciências da Saúde

noni (*Morinda citrifolia* L.). **Food Science and Technology**, v. 4, p 583-590, 2016.

AZIZ, M.Y.; OMAR, A.R.; SUBRAMANI, T.; YEAP, S.K.; HO, W.Y., ISMAIL, N.H.; AHMAD, S.; ALITHEEN, N.B. Damnacanthalis a potent inducer of apoptosis with anticancer activity by stimulating p53 and p21 genes in MCF-7 breastcancer cells. **Oncology Letters**, v. 7, p. 1479-1484, 2014.

BARBOSA, A.F.; COSTA, I. C. M.; ZUCOLOTO, S.M.; GIORDANI, R.B.; *Morinda citrifolia*: fatos e riscos sobre o noni. **Revista Fitos**, v. 11, p. 119-249, 2017.

BUI, A. K.; BACIC, A.; PETTOLINO, F. Polysaccharide composition of the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni). **Phytochemistry**, v.67, p. 1271-1275, 2006.

CHAN-BLANCO, Y.; VAILLANT, F.; PÉREZ, A. M.; REYNES, R. M. The nonifruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 19, p. 645-654, 2006.

CHANG, Y.Y.; LIN, Y.L.; YANG, D.J.; LIU, C.W.; HSU, C.L.; TZANG, B.S.; CHEN, Y.C. Hepatoprotection of noni juice against chronic alcohol consumption: Lipid homeostasis, antioxidation, alcohol clearance, and anti-inflammation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, p. 11016–11024, 2013.

CHUNHIENG, M.T. **Developpement de nouveaux aliments santé tropicale: application à la noix du Brésil *Bertholettia excelsa* et au fruit de Cambodge *Morinda citrifolia* L.** Tese (PhD), 181 p. INPL, France, 2003.

CLAFSHENKEL, W. P.; KING, T. L.; KOTLARCZYK, M. P.; CLINE, J. M.; FOSTER, W. G.; DAVIS, V. L.; WITT-ENDERBY, P. A. *Morinda citrifolia* (Noni) Juice Augments Mammary Gland Differentiation and Reduces Mammary Tumor Growth in Mice Expressing the Unactivated c-erbB2 Transgene. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1-15, 2012.

CORREIA, A. A. S.; GONZAGA, M. L. C.; AQUINO, A. C.; SOUZA, P. H. M.; FIGUEIREDO, R. W.; MAIA, G. A. Caracterização química e físico-química da polpa do noni (*Morinda*

citrifolia) cultivado no estado do Ceará. **Alimentos e Nutrição**, v. 22, p. 609-615, 2011.

DA SILVA, A. ; SOUZA, A. ; MACIEL, F.; DINIZ, A.; ZAN, R.; RAMOS, L.; BARBOSA, N.; MENEGUETTI, D.; Analysis Physical-Chemical, Mutagenic and Antimutagenic of *Morinda citrifolia* L. (Rubiaceae: Rubioideae) Noni, Germinated in the Region of Brazilian West Amazon. **Open Access Scientific Reports**, v. 1, p. 1-6, 2012.

DA SILVA, G. C.; DA SILVA, G. C.; DA SILVA, W. A. P.; DE OLIVEIRA, A. M.; MESQUITA, M. S.; DE LIRA, M. C. C.; DA SILVA, E. V.; DE SOUSA, I. A. Evaluation of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* Linn for antitumor activity. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 105, p. 66-72, 2016.

DAR, B. N.; MALIK, A. R.; WANI, S. H. Noni (*Morinda citrifolia*): A hope in a bottle. In *New Biology: Current Developments/Frontiers in Life Sciences* (Vol. 1, capítulo 12, p. 338–353). Nova Dehli: MD Publications 2009.

DENG, S.; WEST, B.J.; JENSEN, C.J.; BASAR, S.; WESTENDORF, J. Development and validation of an RP-HPLC method for the analysis of anthraquinones in noni fruits and leaves. **Food chemistry**, ARTICLE IN PRESS, p. 14, 2010.

DI SALVO J.; NELSON, S. R.; KAPLAN, N. Protein tyrosine phosphorylation in smooth muscle: a potential coupling mechanism between receptor activation and intracellular calcium. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 214, p. 285–301, 1997.

DIXON, A.R.; MCMILLEN, H.; ETKIN, N.L. Ferment this: the transformation of Noni, a traditional Polynesian medicine (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae). **Ecological Botany**, v.53, p. 51–68, 1999.

FURUSAWA, E.; HIRAZUMI, A.; STORY, S.; JENSEN, J. Antitumor potential of a polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) on sarcoma 180 ascites tumour in mice. **Phytotherapy Research**, v. 17, p. 1158-1164, 2003.

GRAZ, B.; KITALONG, C.; YANO, V. Traditional local medicines in the republic of Palau and non-communicable diseases (NCD), signs of effectiveness. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 161, p. 233–237, 2014.



Ciências da Saúde

GUPTA, R. K.; BAJPAI, D.; SINGH, N. Influence of *Morinda citrifolia* (Noni) on Expression of DNA Repair Genes in Cervical Cancer Cells. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, p. 3457-3461, 2015.

HORSFALL, A. U.; OLABIYI, O.; AIYEBUSI, A.; NORONHA, C. C.; OKANLAWON, A. O. *Morinda citrifolia* fruit juice augments insulin action in Sprague–Dawley rats with experimentally induced diabetes. **Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine**, v. 18, p. 162–165, 2008.

IDA, S. R.; QUINTANA, C. R.; RODRÍGUEZ, A. J.; XICOTÉNCATL, R. I.; LAGUNES, R. L.; AGUIRRE, M. I.; ALEXANDER, A. A. Beneficial effects of *Morinda citrifolia* Linn. (noni) leaf extract on obesity, dyslipidemia and adiponectinemia in rats with metabolic syndrome. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8, p. 2496–2503, 2017.

ILOKI ASSANGA, S.B.; LEWIS LÚJAN, L.M.; RIVERA-CATASÑEDA, E.G.; GIL-SALIDO, A.A.; ACOSTA-SILVA, A.A.; MEZA-CUETO, C.Y.; RUBIO-PINO, J. L. Effect of maturity and harvest season on antioxidant activity, phenolic compounds and ascorbic acid of *Morinda citrifolia* L. (noni) grown in Mexico (with track change). **African Journal of Biotechnology**, v. 12, p. 4630-4639, 2013.

INADA, A.; FIGUEIREDO, P.; SANTOS-EICHLER, R.; FREITAS, K.; HIANE, P.; CASTRO, A.; GUIMARÃES, R. *Morinda citrifolia* Linn. (Noni) and Its Potential in Obesity-Related Metabolic Dysfunction. **Nutrients**, v. 9, p. 540, 2017.

JENSEN, C.J.; PALU, A. K.; OHISHI, H.; TANI, H. Preventative and treatment effects of *Morinda citrifolia* on diabetes and its related conditions. US Patent No US6855345 B2, 2005. <http://www.google.com/patents/US6855345>.

KAMIYA, K.; HAMABE, W.; HARADA, S.; MURAKAMI, R.; TOKUYAMA, S.; SATAKE, T. Chemical constituents of *Morinda citrifolia* roots exhibit hypoglycemic effects in streptozotocin-induced diabetic mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, p. 935–938, 2008.

KAMIYA, K.; HAMABE, W.; TOKUYAMA, S.; HIRANO, K.; TOSHIKO, S. KUMAMOTO-

YONEZAWA, Y.; YOSHIDA, H.; MIZUSHINA, Y. Inhibitory effect of anthraquinones isolated from the Noni (*Morinda citrifolia*) root on animal A-, B- and Y-families of DNA polymerases and human cancer cell proliferation. **Food Chemistry**, v. 118, p. 725-730, 2010.

KUSIRISIN, W.; SRICHAIRATANAKOOL, S.; LERTTRAKARNNON, P.; LAIRLERD, N.; SUTTAJIT, M.; JAIKANG, C.; CHAIYASUT, C. Antioxidative activity, polyphenolic content and anti-glycation effect of some Thai medicinal plants traditionally used in diabetic patients. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 5, p. 139–147, 2009.

LEE, S.Y.; PARK, S.L.; HWANG, J.T.; YI, S.H.; NAM, Y.D.; LIM, S.I. Antidiabetic Effect of *Morinda citrifolia* (Noni) Fermented by *Cheonggukjang* in KK-A(y) Diabetic Mice. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1-8, 2012.

LEMES, I. A.; AMAIS, L. B.; De MOURA, F. J. F. D. Atualização das evidências de *Morinda citrifolia* (NONI) na prática clínica. **Brazilian Journal Of Health Review**, v.3, p. 9991-10003, 2020.

LIM, S. L.; MUSTAPHA, N. M.; GOH, Y. M.; BAKAR, N. A. A.; MOHAMED, S. Metastasis lung cancer suppression by *Morinda citrifolia* (Noni) leaf compared to Erlotinib via anti-inflammatory, endogenous antioxidant responses and apoptotic gene activation. **Molecular And Cellular Biochemistry**, v. 416, p. 85-97, 2016.

LIM, S. L.; GOH, Y. M.; NOORDIN, M. M.; RAHMAN, H. S.; OTHMAN, H. H.; BAKAR, N. A. A.; MOHAMED, S. *Morinda citrifolia* edible leaf extract enhance immune response against lung cancer. **Food & Function**, v. 7, p. 741-751, 2016.

LIN, Y.L.; CHOU, C. H.; YANG, D. J.; CHEN, J. W.; TZANG, B. S.; CHEN, Y. C. Hypolipidemic and antioxidative effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice on high-fat/cholesterol-dietary hamsters. **Plants Foods for Humane Nutrition**, v. 67, p. 294–302, 2012.

LIN, Y.L.; CHANG, Y.Y.; YANG D.J.; TZANG B.S.; CHEN Y.C. Beneficial effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice on livers of high-fat dietary



Ciências da Saúde

hamsters. **Food Chemistry**, v. 140, p. 31-38, 2013.

LIN, S.Y.; LIAO, Y.Y.; ROAN, S.F.; CHEN, I.Z.; CHEN, P.A. Growth of noni fruits (*Morinda citrifolia* L.) and accumulation of phenolic compounds during fruit development. **Scientia Horticulturae**, v. 178, p. 168-174, 2014.

LIU, Q.; KIM, S.B.; AHN, J.H.; HWANG, B.Y.; KIM, S.Y.; LEE, M.K. Anthraquinones from *Morinda officinalis* roots enhance adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. **Natural Product Research**, v. 26, p. 1750-1754, 2012.

LU, J.C.; CHANG, Y.T.; WANG, C.T.; LIN, Y.C.; LIN, C.K.; WU, Z.S. Trichostatin A modulates thiazolidinedione-mediated suppression of tumor necrosis factor α -induced lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. **PLoS ONE**, v. 8, p. 1-11, 2013.

MANDUKHAIL, S. U.; AZIZ, N.; GILANI, A. H. Studies on antidyslipidemic effects of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit, leaves and root extracts. **Lipids In Health And Disease**, v. 9, p. 88, 2010.

NAYAK, B.S.; ISITOR, G.N.; MAXWEL, A.; BHOGADI, V.; RAMDATH, D.D. Wound-healing activity of *Morinda citrifolia* fruit juice on diabetes-induced rats. **Journal of Wound Care**, v. 16, p. 83-86, 2007.

NAYAK, B.S.; MARSHALL, J.R.; ISITOR, G.; ADOGWA, A. Hypoglycemic and Hepatoprotective Activity of Fermented Fruit Juice of *Morinda citrifolia* (Noni) in Diabetic Rats. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 1-5, 2011.

NERURKAR, P.V.; NISHIOKA, A.; ECK, P.O.; JOHNS, L.M.; VOLPER, E.; NERURKAR, V. R. Regulation of glucose metabolism via hepatic forkhead transcription factor 1 (FoxO1) by *Morinda citrifolia* (noni) in high-fat diet-induced obese mice. **British Journal of Nutrition**, v. 108, p. 218-228, 2011.

NGUYEN, M.P. Degradation of Phytochemical and Antioxidant Capacity of Noni (*Morinda Citrifolia*L.) Pulp Tea during Drying and Roasting Treatment. **Journal of Pharmaceutical Research International**, v. 2, p. 34-37, 2020.

NGUYEN, P.H.; YANG, J.L.; UDDIN, M.N.; PARK, S.L.; LIM, S.I.; JUNG, D.W.; WILLIAMS, D.R.; OH, W.K. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B)

inhibitors from *Morinda citrifolia* (Noni) and their insulin mimetic activity. **Journal of Natural Products**, v. 76, p. 2080-2087, 2013.

NISHIOKA, A.; NERURKAR, P. Effects of *Morinda citrifolia* (noni) on obesity and glucose tolerance in C57BL/6 mice. **The FASEB Journal**, v. 21, p. 982-982, 2007.

OWEN, P.L.; MARTINEAU, L.C.; CAVES, D.; HADDAD, P.S.; MATAINAHU, T.; JOLMS, T. Consumption of guava (*Psidium guajava* L.) and noni (*Morinda citrifolia* L.) may protect betel quid-chewing Papua New Guineans against diabetes. **Asia Pacific Journal Clinical Nutrition**, v. 17, p. 635-643, 2008.

PAK-DEK, M.S.; ABDUL-HAMID, A.; OSMAN, A.; SOH, C. S. Inhibitory effect of *Morinda citrifolia* L. on lipoprotein lipase activity. **Journal of Food Science**, v. 73, p. 595-598, 2008.

PALIOTO, G.F.; SILVA, C.F.G.; MENDES, M.P. I.; ALMEIDA, V.V.; ROCHA, C.L.M.S.C.; TONIN, L.T.D. Composição centesimal, compostos bioativos e atividade antioxidante de frutos de *Morinda citrifolia* Linn (noni) cultivados no Paraná. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, p. 59-66, 2015.

PALU, A.K.; WEST, B. J.; JANSEN, J. Noni-based nutritional supplementation and exercise interventions influence body composition. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 30, p. 552-55, 2011.

PIARU, S. P.; MAHMUD, R.; MAJID, A. M. S. A.; ISMAIL, S.; MAN, C. N. Chemical composition, antioxidant and cytotoxicity activities of the essential oils of *Myristica fragrans* and *Morinda citrifolia*. **Journal Of The Science Of Food And Agriculture**, v. 92, p. 593-597, 2011.

POTTERAT O.; HAMBURGER M. *Morinda citrifolia* (Noni)- Phytochemistry, Pharmacology, Safety. **Planta Medica**, v. 73, p. 191- 199, 2007.

SALLEH, M.N.; RUNNIE, I.; ROACH, P.D.; MOHAMED, S.; ABEYWARDENA, M.Y. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation and up-regulation of low-density lipoprotein receptor in HepG2 cells by tropical plant extracts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, p. 3693-3697, 2002.

SAM-ANG, P.; SURANGKUL, D.; SAVASPUN, K.; PHANUMARTWIWATH, A. Antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory activities of



Ciências da Saúde

Morinda citrifolia L. extracts. **Agriculture and Natural Resources**, v. 54, p. 173-179, 2020.

SCOT, N. C. *Morinda citrifolia* (noni). Species Profiles for Pacific Island Agroforestry. Hōlualoa, Hawaii, 2006. Disponível em: <<http://www.agroforestry.net/tti/Morinda-noni.pdf&qt>>. Acesso em: 29 de Agosto 2020

SERAFINI, M. R. et al. *Morinda citrifolia* Linn Leaf Extract Possesses Antioxidant Activities and Reduce Nociceptive Behavior and Leukocyte Migration. **Journal of Medicinal Food**, V.14, N. 10, 1159–1166, 2011.

SHALAN, N.A.A.M.; MUSTAPHA, N.M.; MOHAMED, S. *Morinda citrifolia* leaf enhanced performance by improving angiogenesis, mitochondrial biogenesis, antioxidant, anti-inflammatory & stress responses. **Food Chemistry**, v. 212, p. 443-452, 2016.

SHARMA, K.; PACHAURI, S.; KHANDELWAL, K.; AHMAD, H.; ARYA, A.; BIALA, P.; AGRAWAL, S.; PANDEY, R.; SRIVASTAVA, A.; SRIVASTAV, A. Anticancer Effects of Extracts from the Fruit of *Morinda Citrifolia* (Noni) in Breast Cancer Cell Lines. **Drug Research**, v. 66, p. 141-147, 2015.

SHOEB, A.; ALWAR, M.C.; SHENOY, P.J.; GOKUL, P. Effect of *Morinda citrifolia* (noni) fruit juice on high fat diet induced dyslipidemia in rats. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, p. 6-10, 2016.

SINGH, D.R.; SINGH, S. Phytochemicals in Plant Parts of Noni (*Morinda citrifolia* L.) with Special Reference to Fatty Acid Profiles of Seeds. **Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences**, v. 83, p 471-478, 2013.

SUKAMPORN, P.; ROJANAPANTHU, P.; SILVA, G.; ZHANG, X.; GRITSANAPAN, W.; BAEK, S. J. Damnacanthal and its nanoformulation exhibit anti-cancer activity via cyclin D1 down-regulation. **Life Sciences**, v. 152, p. 60-66, 2016.

SOUZA J.A; AQUINO A.R.L; FREIRE F.C.O; NETO P.A.F.S. Produção de Mudanças de Noni (*Morinda citrifolia* L.), **Comunicado técnico EMPRAPA (folhetos)**. 2010; Disponível em: <<https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/inf>

[oteca/bitstream/doc/900599/1/RT10002.pdf](https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/900599/1/RT10002.pdf)>.

Acesso em:

20 de Novembro 2020

TASKIN, E. İ.; AKGUN-DAR, K.; KAPAKU, A.; OSANÇ, E.; DOGRUMAN, H.; ERALTAN, H.; ULUKAYA, E. Apoptosis-inducing effects of *Morinda citrifolia* L. and doxorubicin on the Ehrlich ascites tumor in Balb-c mice. **Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease**, v. 27, p. 542-546, 2009.

TOSA H.; INUMA, M.; ASAI, F.; TAKANA, T.; NOZAKI, H.; IKEDA, S.; TSUTSUI, K.; YAMADA, M.; FUJIMORI, S. Anthraquinones from *Neonauclea calycina* and their inhibitory activity against topoisomerase II. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 21, p. 641-642, 1998.

VALENTIM, R. R.; KETTELHUT, I. C. **O papel do fator de transcrição Foxo no controle do metabolismo do triacilglicerol no tecido adiposo branco**. 2016. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

WANG, J.; QIN X.; CHEN, Z.; JU, Z.; HE, W.; TAN, Y.; ZHOU, X.; TU, Z.; LIU, Y. Two new anthraquinones with antiviral activities from the barks of *Morinda citrifolia* (noni). **Phytochemistry Letters**, v. 15, p 13-15, 2016.

WANG, M.; WEST, B. J.; JENSEN, C. J.; NOWICKI, D.; SU, C.; PALU, A. K.; ANDERSON, G. *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 23, p. 1127-1141, 2002.

WANG, M. Y.; PENG, L.; WEIDENBACHER-HOPER, V.; DENG, S.; ANDERSON, G.; WEST, B. J. Noni Juice Improves Serum Lipid Profiles and Other Risk Markers in Cigarette Smokers. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1-8, 2012.

WANG, M.Y.; PENG, L.; JENSEN, C.J.; DENG, S.; WEST, B.J. Noni juice reduces lipid peroxidation-derived DNA adducts in heavy smokers. **Food Science and Nutrition**, v. 2, p. 141-149, 2013.