

Atualização das evidências da morinda citrifolia (NONI) na prática clínica**Updating the evidence of morinda citrifolia (NONI) in clinical practice**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-227

Recebimento dos originais:08/07/2020

Aceitação para publicação:12/08/2020

Isabella Amais Lemes

Ensino Médio

UNICEPLAC

Avenida Flamboyant lote 22 bloco D apt 1202- Brasília- DF, CEP: 7191700

E-mail:amaisisabella@gmail.com

Letícia Barbosa Amais

Ensino Médio

FACERES

Rua José Ângelo Chagas 783, Centro- Macaubal- SP, CEP: 15270000

E-mail:leticiabamais@gmail.com

Flavio José Dutra de Moura

Mestrado em clínica médica pela Universidade de Brasília

Nefrologista pela Sociedade Brasileira de Nefrologia

Professor Assistente de Nefrologia da UnB

Médico Nefrologista do Hospital Universitário de Brasília

Diretor Médico da Nephron Brasília Serviços Médicos Ltda

Coordenador da unidade de nefrologia do HUB

Professor e Coordenador do Curso de Medicina da Uniceplac

UNICEPLAC

Avenida Flamboyant lote 22 bloco D apt 1202- Brasília- DF, CEP:7191700

E-mail:fjdmoura@gmail.com

RESUMO

Baseado no dito popular de que os pacientes em uso da Morinda citrifolia (Noni) não apresentavam redução do peso ponderal durante o tratamento com quimioterápicos foi proposto uma revisão na literatura a respeito dos efeitos biológicos dessa planta sobre a possível redução do catabolismo celular durante a terapia oncológica. A busca ativa em diversas bases de dados proporcionou um enriquecimento no acervo bibliográfico do trabalho no que diz respeito ao conteúdo físico-químico, biológico e medicinal do uso da Morinda citrifolia. Além do seu uso antitumoral, também foram descritos efeitos antibacteriano, antioxidante, antifúngica, anti-helmíntica, analgésica, anti-inflamatória, hipotensora e imune estimulante. Objetivou-se analisar e sumarizar as atualizações das evidências da Morinda Citrifolia (Noni) na prática clínica. A metodologia utilizada foi pela coleta de dados relevantes ao tema e aos parâmetros pré-estabelecidos com embasamento em artigos do tipo revisão nos últimos 20 anos coletados nas bases de dados PUBMED,

SCIELO, BVS, COCHRANE LIBRARY e MEDLINE. Assim o objetivos foram descritos a partir de diversos efeitos medicinais da planta, seu benefício planta é por meio da folha, fruto ou raiz quando se realiza o processo de maceração e/ou decocção com atividade antibacteriana, antiviral, antifúngica, antitumoral, anti-helmíntica, analgésica, anti-inflamatória, hipotensora e imune estimulante (Pimentel *et al.*, 2015). No Brasil, sua utilização é comum e facilitada pelo clima, com condições favoráveis para seu plantio e cultura, e pelas crenças populares no substrato natural como um tratamento adjuvante para conter o avanço do câncer. A literatura atual aborda diferentes efeitos e ações que esta possui sobre os sistemas do corpo humano, sendo uma planta muito utilizada no âmbito da medicina fitoterápica e pela população em geral por meio do senso comum. A partir da revisão dos dados e da análise das evidências foi possível observar um efeito fitoterápico do Noni não só antitumoral como também, uma planta que é capaz de exercer efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores, anti-helmínticos, antioxidante, antifúngica e hipotensora. Além disso, é importante ressaltar o aspecto social do uso desse herbáceo pois, diversas gerações e culturas possuem a medicina fitoterápica, em específico o uso do Noni como a cura ou tratamento adjuvante para diversas moléstias.

Palavras-chave: Morinda citrifolia. Noni, Propriedades Bioquímicas, Anti-inflamatórios.

ABSTRACT

Based on the popular saying that patients using Morinda citrifolia (Noni) had no weight reduction during chemotherapy treatment, a literature review was proposed regarding the biological effects of this plant on the possible reduction of cell catabolism during cancer therapy. The active search in several databases provided an enrichment in the bibliographic collection of the work regarding the physical-chemical, biological and medicinal content of the use of Morinda citrifolia. Besides its antitumoral use, antibacterial, antioxidant, antifungal, anthelmintic, analgesic, anti-inflammatory, hypotensive and immune stimulant effects were also described. The objective was to analyze and summarize the evidence updates of Morinda Citrifolia (Noni) in clinical practice. The methodology used was the collection of data relevant to the subject and to pre-established parameters based on review-type articles in the last 20 years collected in the PUBMED, SCIELO, BVS, COCHRANE LIBRARY and MEDLINE databases. Thus, the objectives were described from several medicinal effects of the plant, its benefit is through the leaf, fruit or root when the process of maceration and/or decoction with antibacterial, antiviral, antifungal, antitumoral, anthelmintic, analgesic, anti-inflammatory, hypotensive and immune stimulant activity is performed (Pimentel *et al.*, 2015). In Brazil, its use is common and facilitated by the climate, with favorable conditions for its planting and culture, and by popular beliefs in the natural substrate as an adjuvant treatment to contain the advance of cancer. The current literature addresses different effects and actions that it has on the systems of the human body, being a plant widely used in herbal medicine and by the population in general through common sense. From the review of the data and the analysis of the evidence it was possible to observe a herbal effect of Noni not only antitumor but also a plant that is able to exert anti-inflammatory, immunomodulatory, anthelmintic, antioxidant, antifungal and hypotensive effects. Moreover, it is important to emphasize the social aspect of the use of this herbaceous because several generations and cultures have herbal medicine, specifically the use of Noni as a cure or adjuvant treatment for various diseases.

Keywords: Morinda citrifolia, Noni, Biochemical Properties, Anti-inflammatory.

1 INTRODUÇÃO

A fitoterapia está presente no mundo a cerca de 3000 anos a.C e até nos dias atuais mantêm-se como um importante artifício medicinal para população (Anvisa, 2010). Segundo Pesic, em 2015 85% da população mundial utilizava-se de algum medicamento com base vegetal. Medicamentos Fitoterápicos surgiram a partir dos estudos de plantas medicinais que há vários anos são usadas por diferentes comunidades. Com o surgimento da medicina baseada em evidências em 1972, cientistas e médicos foram capazes de sintetizar e sumarizar os estudos a respeito da fitoterapia e então obter algum tipo de nível de evidência científica sobre essa prática popular. Nos últimos 10 anos, os estudos de base molecular e microbiológica envolvendo plantas representaram cerca de 70% do total de publicações de artigos científicos (Fitzgerald, 2019).

O uso da *Morinda citrifolia* ou Noni, como é popularmente conhecida, existe há mais de 2000 anos, nas ilhas Polinésias, sendo que, os substratos de suas folhas são destinados a tratar queimaduras, feridas, irregularidades menstruais, entre outros. (Rao e Subramanian, 2009; West et al., 2007; Potterat e Hamburger, 2007). Do ponto de vista botânico, o noni é uma planta do sudoeste asiático e pertence ao reino Plantae, Divisão Magnoliophyta, classe Magnoliopsida, ordem Gentinales, à família Rubicidae, subfamília Rubioideae, gênero *Morinda* e é da espécie *M. citrifolia* (Potterat e Hamburger, 2007). A árvore pode alcançar de 3 a 10 metros de altura, seu habitat natural são as florestas tropicais de preferência os locais com terrenos arenosos ou rochosos. A planta possui folhas simples de coloração esverdeada, flores de porte pequeno com coloração branca e frutos glaucos de formato oval com cerca de 4-7 cm de tamanho. A coloração do fruto muda com seu amadurecimento para a cor branca, além disso, adquire um odor desagradável e sabor adstringente. Sua casca possui um pigmento vermelho e suas raízes um pigmento amarelo (The Noni Website, 2006). Os frutos são a segunda parte mais utilizada pelos Polinésios, principalmente para feridas externas, mas também com uso em afecções sistêmicas como processos inflamatórios ou infecciosos aparentes (McClatchey, 2002). Atualmente, a Polinésia Francesa é a maior fonte do suco do noni [Tahitian Noni® Juice (TNJ)] e sua produção pura constitui a maior parte da agricultura de exportação do país. (The Noni WebSite, 2006).

Por ser uma planta de origem asiática, algumas teorias, como Guppy (2017) sugere que as sementes da *M. citrifolia* poderiam ter sido distribuídas pelas ilhas do Pacífico primariamente flutuando pelo mar e em uma segunda hipótese teria sido sua dispersão por

meio de aves e outros animais. Sua distribuição para o ocidente foi pelo homem, principalmente no Taiti e Havai.

No Brasil, não há relatos de sua introdução, contudo, sua utilização é comum sendo facilitada pelo clima, com condições favoráveis para seu plantio e cultura sendo sua ingestão a partir do fruto cru ou pela confecção do seu suco. (Fio Cruz, 2017). De forma geral, o uso do noni já foi reportado de diversas formas como quanto à extração da folha com subprodutos metanólico e etanólico, com seus frutos com extratos de metanol/ acetona e hidroalcoólico, de suas raízes e sua casca (Canuto, 2010). As principais classes de compostos isoladas pertencem às classes de flavonóides (Long et al., 2009), lignanas, triterpenóides (Lishuang et al., 2011), iridóides (Kamiya et al., 2008) e antraquinonas; assim como, os compostos derivados da benzofenona, denominados moritrinfolinas A (1) e B (2) (Deng et al., 2011).

No âmbito da medicina, segundo Torres, et al. (2017) o benefício da planta é obtido pelo processo de maceração e/ou decocção e possui atividade antibacteriana, antioxidante, antifúngica, antitumoral, anti-helmíntica, analgésica, anti-inflamatória, hipotensora e imune estimulante. O primeiro estudo relatado a partir do uso do noni foi da década de 1920 por Simonsen, que relatou alguns constituintes da *Morinda Citrifolia* e a partir desse, diversos outros o seguiram tentando comprovar as propriedades e usos medicinais.

2 METODOLOGIA

Métodos: Coleta de dados relevantes ao tema e aos parâmetros pré-estabelecidos com embasamento em artigos coletados nas bases de dados PUBMED, SCIELO, BVS, COCHRANE LIBRARY e MEDLINE.

Instrumentos: Biblioteca disponível online nas bases de dados descritas, sendo que quando o mesmo artigo era encontrado em bases distintas somente o artigo que estava na base de dados de origem de sua publicação é que foi mantido.

Limite de tempo: Foram selecionados todos artigos de revisão dos últimos anos publicados nas bases com base nas palavras chaves e na análise do Abstract

Idiomas: Foram selecionados artigos escritos em inglês ou português

Crítérios de Inclusão: Foram incluídos todos os artigos indexados como revisão e que abordaram os efeitos biológicos, anti-inflamatórios, autoimunes, antitumorais, hipotensores, anti-helmínticos e analgésicos da planta bem como, sua via de utilização oral por meio do suco da planta.

Níveis de Evidência: Os níveis de evidência científica foram com base na classificação científica da Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

3 DISCUSSÃO

O noni é utilizado, no Brasil, pela cultura popular como um tratamento adjuvante fitoterápico, contudo, não existe uma padronização a respeito da quantidade e da dosagem seguras e eficazes desse substrato. Além disso, a *Morinda citrifolia* não é classificada como medicamento pois, segundo as agências: ANVISA pela regulação 278/2005 e a EFSA (Autoridade Europeia para a segurança Alimentar) de 2006, ainda não aprovaram o uso do Noni como droga, sendo esse classificado como suplemento dietético, pois, ainda não existem estudos significativos que comprovem de fato sua eficácia, segurança e tolerabilidade em seres humanos. Os efeitos descritos das propriedades bioquímicas não são estritamente claros, as dosagens, frequência e forma de administração do noni, nos estudos que envolvem seres humanos, não são especificados aliado a isso, a forma de cultivo, solo, variações climáticas em diferentes períodos do ano e alteração na temperatura do local de extração da planta (Mororó, 2017) dificulta sua validação e conseqüentemente sua aprovação como classe de remédios pelos órgãos reguladores.

Figura 1 – *Morinda citrifolia*.



Fonte: Adaptado de [The Noni Website](#) (2006)

No âmbito fisicoquímico, é descrito seu uso em função da sua propriedade antitumoral, ao ser metabolizado o noni libera a substância proxeronina que ao ser submetida à passagem hepática sofre a conversão em xeronina pela ação da enzima proxeroninase (Heinicke, 1985). A xeronina, portanto, é um alcaloide natural que atua na

Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 4, p. 9991-10003 jul./aug. 2020. ISSN 2595-6825

membrana celular, facilitando o transporte das proteínas de membrana que atraem por osmolaridade os nutrientes para o interior das células com concomitante retirada dos resíduos metabólicos com direção à corrente sanguínea. Esse processo facilitaria a nutrição celular e a ação das proteínas carreadoras que trabalham no núcleo da célula promovendo a reprodução e regeneração celular. Nos casos de proliferação celular anormal que originam os tumores, são utilizadas altas quantidades de xeronina o que leva à depleção da reserva desse substrato. O noni atua reintroduzindo a xeronina no organismo o que propicia uma melhor função celular ao normalizar a atividade proteica (Akihisa et al., 2010)

Além disso, outros substratos também foram identificados como sendo os responsáveis pela ação antitumoral. O feobarbital é um metabólito resultante do processo de clorofila estando, portanto, presente nas folhas do noni (Cui et al., 2014) e atua de forma citostática seletiva, ou seja, possui atividade antiproliferativa (Cho et al., 2014). Outro substrato é a 6-metoxi-7-hidróxicumarina (escoletina) com funções antiangiogênica, hepatoprotetora, antioxidante, espasmolítica e antiploriferativa (com ação direta observada no câncer de próstata) (Beh et al., 2012; Kang et al., 1998; Shaw et al., 2003; Oliveira et al., 2001; Liu et al., 2001). A antraquinona Damnacanthal encontrada na raiz foi identificada como metabólito capaz de conter a atividade antitumoral por ativar a via do receptor de ácido retinóico (ERK) e amplificar a expressão do fator potenciador de transcrição CCAAT unindo a proteína beta (C/EBPbeta) além disso, a Damnacanthal é um potente inibidor da tirosina quinase do p56 importante indutor de apoptose celular (Thani et al., 2010).

As antraquinonas ($C_{14}H_8O_2$) são derivados hidroxiantracênicos sendo uma subclasse das quinonas. Na *Morinda citrifolia* são encontradas nas raízes e são analisadas pela sua capacidade de sintetizar pigmentos (Sang et al., 2001), basicamente são formadas por uma reação de auto-oxidação das antrons livres ou por enzimas da planta que a produz como nas famílias Rubiaceae. (Heinicke et al., 1985). É responsável por ser uma quinona altamente indutora da redutase (Pawlus et al., 2007).

Em pesquisa de estudos in vitro conduzidos por Hirazumi e Furusawa, Dois glicosídeos (NB10 e NB11) extraídos da fração solúvel do álcool N-BUTIL do fruto do noni suprimiu TPA (12-O-tetradecanolyphorbol-13-acetato) e o EGF (epidermal growth fator) que induzem a transformação celular e estão associados a atividade do AP-1. Acredita-se que a “esqualamina”, outra substância presente no fruto da *Morinda citrifolia* L., ataca os tumores ao impedir a formação de novos vasos sanguíneos, os quais, se presentes, alimentariam o tumor, possibilitando o seu crescimento.

O ácido etanoico, vitamina C e o potássio demonstram-se ser eficazes por apresentarem atividade anti-inflamatória comprovada pela inibição direta da COX-1 e COX-2 pelos polifenóis presentes nos flavanóides cumarínicos e nos ácidos fenólicos, além de inibir também a produção de óxido nítrico e as prostaglandinas E₂ (Dussossoy et al., 2011). Além disso, essas substâncias também apresentaram efeitos anticancerígenos, pois, foi abordada uma atividade profilática e terapêutica contra o sistema 180 do sarcoma, isso se traduz em uma atividade tumoral totalmente abolida quando ocorre a administração concomitante de inibidores específicos de macrófagos (2-chloroadenosine), células T (ciclosporinas) ou células NK. Contudo, apesar dos dados apresentados o principal resultado obtido foi pela atividade de anti-neovascularização (Furusawa et al., 2003).

No âmbito farmacológico com o uso concomitante de quimioterápicos o resultado benéfico ao se associar o noni com cisplatina, adriamicina, Mitomicina-C, Bleomicina, Etoposide, 5-fl, fluorouracil, vincristina ou camptocina (Furusawa et al., 2003).

Em relação à sua atividade antioxidante, é possível observar que o seu suco a partir de compostos etanólicos foi capaz de induzir uma resposta celular imuno-mediada e uma atividade antioxidante por atividade enzimática (Pratap et al., 2016, Thoo et al., 2013). O suco é capaz de diminuir radicais ânion superóxido (SAR) e hidroperóxido lipídico (LOOH), as enzimas que aumentaram sua atividade foram as catalases, glutathione peroxidase e superóxido dismutase (Wang et al., 2009). Os antioxidantes presentes na M. citrofilia suprimem a atividade quimiotática neutrofílica e os intermediários dos oxigênios reativos, além disso, possui atividade sobre a ciclooxigenase-2 pois, influencia diretamente na sua expressão ao inibir as espécies reativas (Dell'Aica et al., 2003, Petrone et al., 1980). As repercussões fisiológicas envolvem diminuição da acidose tecidual, balanço do metabolismo ácido-básico, aumento da atividade de redução mitocondrial e aumento da oxigenação tecidual (Caramel et al., 2015).

Quanto à sua ação anti-inflamatória foi observado em um estudo (Lima, et al, 2016), a proteína McLTP1 tendo como efeito a inibição da migração de leucócitos para a cavidade peritoneal induzidos por carragenina, além disso, um aumento dos níveis de IL-10 também foi observado. O uso do suco do noni também mostrou ser efetivo quanto à inibição direta da ação da COX 1 e 2 e na redução do óxido nítrico e da prostaglandina E₂ produzida nas células J774.G8 (Torres, et al. 2017) o que foi exacerbada pela sua atividade anti-oxidante (Dussossoy et al., 2011).

Em um estudo realizado por Nualsanit et al. (2011) a atividade anti-inflamatória também foi observada pela presença do damnacanthal que em ensaios clínicos realizados em ratos observaram uma diminuição do edema e do fator induzido por lipopolissacarídeos NF-kB (Fator nuclear Kappa B), ademais o damnacanthal também reduziu a produção de citocinas pró- inflamatórias, COX2 e a suspensão de óxido nítrico. A partir de seu extrato etanólico é possível observar a inibição da produção de meatoloproteinases da matriz 9 (MMP-9) por monócitos humanos após estimulação com LPS in vitro.

Akihisa (2007) avaliou a presença de cinco ésteres de ácidos graxos 5-7, 9, 10 e 13 em relação à sua atividade anti-inflamatória a partir de experimentos laboratoriais que induziram inflamação mediada por TPA em camundongos, e partir disso seus resultados, em específico, os efeitos inibitórios foram comparados aos da quercetina (3,5,7, 3', 4'-penta-hidroxifavona), um inibidor conhecido da inflamação induzida por TPA em camundongos e indometacina, um medicamento anti-inflamatório comercialmente disponível e exibiram potente atividade anti-inflamatória em um modelo de inflamação induzida em camundongos.

Em um estudo realizado por Brito (2009), a *Morinda Citrifolia* foi efetiva no controle do Helminto *Ascaridia galli* in vitro e em aves infectadas. No que diz respeito ao uso antifúngico, o Noni apresentou efeitos positivos em relação a inibição da *Candida Albicans* (Torres, et al. 2017).

Os estratos das raízes demonstraram estar correlacionados com um fator dose-dependente em sua ação analgésica. O Damnacanthal interfere nos receptores de histamina e promove uma redução significativa da dor além de, atuar também nos anticeptores induzidos por ácido acético (Torres, et al. 2017).

A *Morinda Citrifolia* demonstrou-se ser um potente recurso natural de antioxidantes (Thoo, et al. 2013). O extrato hidroalcoólico da planta exibiu atividade antioxidante principalmente no uso do Noni Juice (Akihisa, et al. 2007). Segundo Costa (2013), a função antioxidante é diretamente correlacionada com a porção do fruto da qual se retira a amostra como também do método em que esse substrato é testado. A melhor atividade antioxidante é advinda pela extração etanólica e dos corpos cetônicos da casca e das sementes de Noni.

Em síntese, os principais benefícios bem documentados correlacionados ao uso da planta são: estimular a produção de macrófagos e linfócitos T do sistema imunológico, agindo nas defesas do organismo e auxiliando no combate à bactérias, vírus e células cancerígenas.

4 CONCLUSÃO

Por fim, a partir da revisão dos dados e da análise das evidências foi possível observar um efeito fitoterápico do Noni não só antitumoral como também, uma planta que é capaz de exercer efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores, anti-helmínticos, antioxidante, antifúngico e hipotensor. Além disso, é importante ressaltar o aspecto social do uso desse herbáceo pois, diversas gerações e culturas utilizam da medicina fitoterápica, em específico o uso do Noni para a cura ou tratamento adjuvante para diversas moléstias.

É importante salientar que as evidências expostas apresentam certas limitações, como por exemplo o suco do Noni, pois, sua ingestão pode apresentar diferentes meios de metabolização e portanto, diferentes repercussões sistêmicas. As diferentes formas de produção bem como, o local de crescimento da fruta, o uso de agrotóxicos, fatores climáticos da região de crescimento, o armazenamento, o transporte, o processamento e a formulação são variáveis que interferem na estrutura bioquímica da planta e resulta em um produto final com diferentes tipos de perfis bioquímicos e isso influencia na resposta biológica do indivíduo em uso desse fitoterápico. (West, et al. 2018)

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos. Outubro de 2018.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO RDC Nº 278, DE 22 DE SETEMBRO DE 2005. Ministério da Saúde. [Online] 22 de Setembro de 2005. [Citado em: 13 de Julho de 2020.] http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0278_22_09_2005.html.

Akihisa, Toshihiro, et al. 2007. Anti-inflammatory and Potential Cancer Chemopreventive Constituents of the Fruits of *Morinda citrifolia* (Noni). American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy. 5 de Maio de 2007, Vol. 70, pp. 754-757.

Barbosa, Andreia F. *Morinda citrifolia*: fatos e riscos sobre o uso do noni. Revista Fitos. 2017, Vol. 11, 2, pp. 119-249

Beh HK, Seow LJ, Asmawi MZ, Abdul Majid AM, Murugaiyah V, Ismail N, et al. Anti-angiogenic activity of *Morinda citrifolia* extracts and its chemical constituents. Natural Products Research. 2012, Vol. 26, 16, pp. 1492-1497.

Brito DR, Fernandes RM, Fernandes MZ, et al. Anthelmintic activity of aqueous and ethanolic extracts of *Morinda citrifolia* fruit on *Ascaridia galli*. Rev Bras Parasitol Vet. 2009, Vol. 18, pp. 32–36.

Brown, Amy C. Anticancer Activity of *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit: A Review. Wiley Online Library. 17 de Fevereiro de 2012.

Canuto, Gisele André Baptista. Caracterização físico-química de polpas de frutos da amazônia e sua correlação com a atividade anti-radical livre. Revista Brasileira de Fruticultura. dezembro de 2010, Vol. 32, 4.

Caramel S, Marchionni M, Stagnaro S. *Morinda citrifolia* plays a central role in the primary prevention of mitochondrial-dependent degenerative disorders. Asian Pac J Cancer Prev. 2015, Vol. 16.

Cho GM, Park GM, Kim SN, Amna T, Lee S, Shin WS. Glioblastoma-specific anticancer activity of pheophorbide a from the edible red seaweed *Grateloupia elliptica*. Journal of Microbiology and Biotechnology. 2014, Vol. 24, 3, pp. 346-353

Costa, Adriana Barbosa. Atividade Antioxidante da polpa, casca e sementes do Noni (*Morinda citrifolia* Linn). Revista Brasileira de Fruticultura. junho de 2013, Vol. 35, 2.

Cui BC, Yoon I, Li JZ, Lee WK, Shim YK. Synthesis and characterization of novel purpurinids as photosensitizers for photodynamic therapy. International Journal of Molecular Sciences. 2014, Vol. 15, 5, pp- 8091-8105.

Dell'Aica, I.; Calabrese, F.; Benelli, R.; Morini, M.; Albini, A.; Garbisa, S. Neutrophil restraint by green tea: Inhibition of inflammation, associated angiogenesis, and pulmonary fibrosis. *J. Immunol.* 2003, Vol. 170, pp. 4335-4341

Deng S, West BJ, Palu K, Jensen CJ. Determination and comparative analysis of major iridoids in different parts and cultivation sources of *Morinda citrifolia*. *Phytochem Anal.* 2011, Vol. 22, pp. 26–30.

Dussosoy E, Bra P, Bony E, Boudard F, Poucheret P, Mertz C, et al. Characterization, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.). *Journal of Ethnopharmacology.* 2011, Vol. 133,1, pp. 108–115.

European Food Safety Authority. Opinion on a request from the Commission related to the safety of noni juice (juice of the fruits of *Morinda citrifolia*). *EFSA J.* 2006

Fitzgerald, Martin, Heinrich, Michael e Booker, Anthony. Medicinal Plant Analysis: A Historical and Regional Discussion of Emergent Complex Techniques. *Frontiers in Pharmacology.* 2019.

Furusawa E, Hirazumi A, Story S, et al. Antitumour potential of a polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) on sarcoma 180 ascites tumour in mice. *Phytother.* 2013, pp. 1158-1164

Gupta, Rakesh Kumar. Do the Health Claims Made for *Morinda citrifolia* (Noni) Harmonize with Current Scientific Knowledge and Evaluation of its Biological Effects. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 14 de Agosto de 2013, 14, pp. 4495-4499.

Heinicke RM. The pharmacologically active ingredient of noni. *Bull Pacific Trop Bot Garden.* 1985, Vol. 15, pp. 10–14.

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. *Biol Pharm Bull.* 2008, Vol. 31, pp. 935-938

Kang SY, Sung SH, Park JH, Kim YC. Hepatoprotective activity of scopoletin, a constituent of *Solanum lyratum*. *Archives of Pharmacal Research.* 1998, Vol. 21, 6, pp. 718–722.

Lima, Adrienne Maia, et al. Mecanismo de ação dos efeitos anticeptivo e anti-inflamatório de uma proteína isolada de sementes de *Morinda citrifolia* L. *Revista Encontros Universitários da UFC.* 31 de maio de 2016, Vol. 1, 1.

Lishuang LV. Chemical components of the roots of Noni (*Morinda citrifolia*) and their cytotoxic effects. *Fitoterapia.* 2011, Vol, 82, 4, pp. 704-708.

Liu G, Bode A, Ma WY, Sang S, Ho CT, Dong Z. Two novel glycosides from the fruits of *Morinda citrifolia* (noni) inhibit AP-1 transactivation and cell transformation in the mouse epidermal JB6 cell line. *Cancer.* 2001.

Long XY, Jiang M, Hsieh K, Liu J. Chemical Constituents from the Seeds of *Morinda citrifolia*. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2009, Vol. 7, 2, PAG. 119–122.

McClatchey, Will. From Polynesian Healers to Health Food Stores: Changing Perspectives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae). *Integrative Cancer Therapies*. 2002, Vol. 1, 2, pp. 110-120.

Ministério da Saúde. Níveis de Evidência Científica segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Online] [Citado em: 16 de Junho de 2020.] <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/tabela-nivel-evidencia.pdf>.

Mireles- ARRIAGA, Ana Isabel. The impact of convenience drying on the color phenolic content and antioxidant capacity of noni (*Morinda Citrifolia* L.). *Food Science and Technology*. Dezembro de 2016, Vol. 36, 4.

Mororó, Ana Virgínia Timbó Paiva, Carvalho, Maria Josiana Moita de e Cavalcante, André Luiz Cunha. *Morinda citrifolia* (noni): uma revisão dos seus efeitos biológicos. *Revinter*. 2017, Vol. 10, 2, pp. 46-61.

Nualsanit T, Rojanapanthu P, Gritsanapan W, Lee SH, Lawson D, Baek SJ. Damnacanthal, a noni component, exhibits antitumorigenic activity in human colorectal cancer cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012; Vol. 23, pp. 915-923.

Oliveira E, Romero MA, Silva MS, Silva BA, Medeiros IA. Intracellular calcium mobilization as a target for the spasmolytic action of scopoletin. *Planta Médica*. 2001, Vol. 67, 7, pp. 605–608.

Oliveira, Leandra. Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da unidade oncológica de Anápolis. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. Março de 2014, Vol. 16, 1.

Pawlus AD, Kinghorn DA. Review of the ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (noni). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2007, Vol. 59, 1, pp. 587-1609.

Petrone, W.F.; English, D.K.; Wong, K.; McCord, J.M. Free radicals and inflammation: Superoxide-dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1980, Vol. 77, pp. 1159-1163. ^[L]_{SEP}

Pimentel, Danielly Dantas. O uso de noni em pacientes oncológicos. *Revista saúde e ciência*. 2016, Vol. 5, pp. 37-44.

Potterat O, Hamburger M. *Morinda citrifolia* (Noni) fruit – phytochemistry, pharmacology, safety. *Planta Med*. 2007, Vol. 73, pp. 191–199.

Pratap UP, Anand K, Yasmine F, et al. Phytochemicals in *Morinda citrifolia* fruit selectively modulate age-associated immunity and antioxidant enzyme activities through ERK pathway in splenic lymphocytes of male F344 rats. *J Recept Signal Transduct*. 2016, pp. 139–151.

Rao USM, Subramanian SM. Biochemical evaluation of antihyperglycemic and antioxidative effects of *Morinda citrifolia* fruit extract studied in streptozotocin-induced diabetic rats. *Medicinal Chemistry Research*. 2009, Vol. 18, 6, pp. 433–446.

Sang S, Cheng X, Zhu N, Wang M, Jhoo JW, Stark RE, Badmaev V, Ghai G, Rosen RT, Ho CT. Iridoid glycosides from the leaves of *Morinda citrifolia*. *J.Nat. Prod.* 2001, Vol. 64, 6, pp. 799-800.

Shaw CY, Chen CH, Hsu CC, Chen CC, Tsai YC. Antioxidant properties of scopoletin isolated from *Sinomonium acutum*. *Phytotherapy Research*. 2003, Vol. 17, 7, pp. 823-825.

Silva, Gabriela Cavalcante Da. *Morinda citrifolia* L. – Investigação Científica das Propriedades Biológicas com base no uso popular. Repositório UFPE. [Online] 2015. <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/16575/1/Gabriela%20%20Dissertaçã%20de%20Mestrado%202015.pdf>.

Thani W, Vallisuta O, Siripong P, et al. Anti-proliferative and antioxidative activities of Thai noni/Yor (*Morinda citrifolia* Linn.) leaf extract. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010, Vol. 41, pp. 482–489.

Thoo YY, Ho SK, Abas F, et al. Optimal binary solvent extraction system for phenolic antioxidants from mengkudu (*Morinda citrifolia*) fruit. *Molecules*. 2013, pp. 7004-7022.

Torres, MAO, et al. One Plant, Many Uses: A Review of the Pharmacological Applications of *Morinda citrifolia*. Wiley Online Library. 26 de Março de 2017.

University of Hawai'i at Manoa. The noni Website. College of Tropical Agriculture and Human Resources. [Online] 7 de Dezembro de 2006. [Citado em: 18 de Setembro de 2019.] <https://www.ctahr.hawaii.edu/noni/overview.asp>

University of Hawaii's Cancer Research Center. Pharmacokinetic study of Noni fruit extract. *Journal of Dietary Supplements*. 10 de julho de 2009.

Wang MY, Lutfiyya MN, Weidenbacher-Hoper V. Antioxidant activity of noni juice in heavy smokers. *Chem Cent*. 2009

West, Brett J., et al. The Potential Health Benefits of Noni Juice: A Review of Human Intervention Studies. *Foods*. 11 de abril de 2018, Vol. 7, 58.

Yoo, Nam Hee, et al. Anthraquinones from the Roots of *Knoxia valerianoides* inhibit the formation of advanced glycation end products and rat lens aldose reductase in vitro. *Research Articles Drug Discovery and Development*. 2 de maio de 2010, Vol. 33, 2, pp. 209-214.