



EFEITOS TERAPÊUTICOS E ADVERSOS DO NONI (*MORINDA CITRIFOLIA* L.) NA SAÚDE

Fernanda Cristina Esteves de Oliveira^{1*}, Leiriane Borges Pisa Silva²; Monise Viana Abranches³; Andreza Angélica Ferreira⁴

¹ Nutricionista. Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Professora da Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas de Sinop (FACISAS), IUNI Educacional – UNIC Sinop Aeroporto, Sinop, Brasil.

² Acadêmica de Farmácia da Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas de Sinop (FACISAS), IUNI Educacional – UNIC Sinop Aeroporto, Sinop, Brasil.

³ Nutricionista. Doutora em Biologia Celular e Estrutural. Professora Adjunta do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Rio Paranaíba, Brasil.

⁴ Tecnóloga em Laticínios. Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Professora Adjunta do Departamento de Alimentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil.

*Autor para correspondência: Fernanda Cristina Esteves de Oliveira

Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas de Sinop, Estrada Nanci, S/N, CEP: 78.550-000, Sinop, Brasil. E-mail: fernandaestevesufv@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Apresentar e discutir as evidências científicas sobre os efeitos terapêuticos e adversos do Noni na saúde. **Métodos:** Foram consultadas as bases científicas eletrônicas *MedLine*, *PubMed*, *Lilacs* e *Scielo*, empregando-se os descritores e suas combinações: Noni, *Morinda citrifolia* L., Plantas medicinais, Toxicidade, Ações farmacológicas. Revisões sistemáticas e estudos experimentais de relevância foram utilizados a fim de esclarecer as potenciais ações terapêuticas da planta e sua nocividade. **Resultados:** O Noni tem sido testado principalmente para fins antioxidantes, anticarcinogênico, antidiabético, anestésico, anti-inflamatório, analgésico, antimicrobiano e antidiislipidêmico. Todavia, estudos bem delineados que comprovam a eficácia terapêutica dos seus compostos bioativos, e avaliam a sua toxicidade são escassos e ainda controversos. A maior parte dos trabalhos encontrados foi realizada com técnicas *in vitro* ou em modelos animais, o que pode não refletir completamente sua ação em seres humanos. **Conclusão:** Apesar de a indústria farmacêutica desenvolver novos medicamentos a partir de compostos isolados do Noni, seu uso tradicional como planta medicinal deve ser investigado de forma mais aprofundada, uma vez que há relatos de efeitos adversos em humanos.

Palavras-chave: Rubiaceae, Toxicidade, Plantas medicinais.

THERAPEUTIC AND ADVERSE EFFECTS OF NONI (*MORINDA CITRIFOLIA* L.) ON HEALTH

ABSTRACT

Objective: To present and discuss the scientific evidence on the therapeutic and adverse effects of Noni on health. **Methods:** The electronic scientific bases *MedLine*, *PubMed*, *Lilacs* and *Scielo* were used, using the descriptors and their combinations:



Noni, *Morinda citrifolia* L., Medicinal Plants, Toxicity, Pharmacological actions. Systematic reviews and experimental studies of relevance were used in order to clarify the potential of therapeutic actions of the plant and its harmfulness. **Results:** The Noni has been tested mainly for antioxidants, anticarcinogenic, antidiabetic, anesthetic, anti-inflammatory, analgesic, antimicrobial and antidyslipidemic purposes. However, well-designed studies that demonstrate its therapeutic efficacy and assess its toxicity are scarce and still controversial. Most of the work was performed using in vitro techniques or in animal models, which may not fully reflect its action in humans. **Conclusion:** Although the pharmaceutical industry is developing new drugs from Noni compounds alone, its traditional use as a medicinal plant should be further investigated, as there are reports of adverse effects in humans.

Keywords: Rubiaceae, Toxicity, Medicinal Plants

INTRODUÇÃO

A biodiversidade vegetal encontrada no Brasil tem impulsionado o desenvolvimento de pesquisas voltadas para a aplicabilidade de plantas medicinais na prevenção de doenças e na promoção da saúde (1-3). Contudo, muitas espécies ainda têm sido usadas empiricamente pela população sem comprovações de sua eficácia e segurança (4).

Nesse contexto, insere-se o Noni (*Morinda citrifolia* Linn), planta cujas partes (fruto, folhas, raízes, caules e sementes) são utilizadas empiricamente pela população em virtude de suas ações anti-inflamatória, antimicrobiana, analgésica, hipotensora e anticarcinogênica. Pesquisas científicas têm sido conduzidas com o intuito de confirmar tais propriedades (2,5-8). Todavia, tem emergido na literatura indícios de possíveis efeitos adversos decorrentes do uso desta planta (9-11). Diante do exposto, os objetivos desta revisão de literatura foram apresentar e discutir as evidências científicas sobre os efeitos terapêuticos e adversos do uso do Noni na saúde.

MÉTODOS

Tratou-se uma revisão bibliográfica integrativa que buscou identificar nas bases de dados consultadas trabalhos de relevância, incluindo revisões sistemáticas e estudos experimentais, com o intuito de esclarecer as potenciais ações terapêuticas do Noni e sua nocividade.



Foram consultadas as bases científicas eletrônicas *MedLine*, *PubMed*, *Lilacs* e *Scielo*, empregando-se os descritores e suas combinações: *Noni*, *Morinda citrifolia* L., Plantas medicinais, Toxicidade, Ações farmacológicas.

Com base nos títulos e nos resumos dos artigos encontrados, foram selecionados aqueles com similaridade de conteúdo que contemplavam os efeitos terapêuticos e adversos do *Noni* na saúde, publicados nos últimos 25 anos. Foram excluídas as publicações que não se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo.

RESULTADOS/DISCUSSÃO

Dos artigos identificados nas bases de dados consultadas foram selecionados 47 por similaridade de conteúdo relacionado ao tema. Verificou-se em 44 deles o uso terapêutico do *Noni* para fins antioxidantes, anticarcinogênico, antidiabético, anestésico, anti-inflamatório, analgésico, antimicrobiano e antidislipidêmico. Todavia, poucos foram os estudos encontrados onde avaliou-se sua toxicidade, sendo esta detectada em apenas 3 publicações com seres humanos utilizadas nessa revisão.

NONI (*Morinda citrifolia* Linn): ORIGEM E COMPOSIÇÃO QUÍMICA

A *Morinda citrifolia* Linn é uma planta nativa do sudeste da Ásia e da Austrália, da família *Rubiacea*, popularmente conhecida como “Noni”, Ba Ji Tian, Ach, Nhau, Nonu, Indian Mulberry, Canary Wood e Cheesefruit (12,13). No Brasil, é cultivada nos estados do Acre, São Paulo, Minas Gerais, Pará, Sergipe, Ceará e Mato Grosso (13).

A planta pode apresentar-se como arbusto ou árvore (3 a 10 m de altura), com folhas perenes, largas e de cor verde escuro (12,14). Seu fruto apresenta formato oval, com coloração branca quando colhido (**Figura 1**), e odor e sabor característicos que se assemelham a de queijo maturado, devido à presença de ácido butírico (12,15). Este é comumente ingerido cru ou cozido e as sementes assadas.



FIGURA 1 Imagem representativa do fruto Noni (*Morinda citrifolia* Linn).
Fonte: Próprios autores.

A composição química do fruto pode variar segundo fatores ambientais, genéticos, distribuição geográfica e estágios de maturação (13,15). Em geral, possui 90% de água e cerca de 11,3% de proteínas. Os minerais encontrados em maior quantidade são potássio, enxofre, cálcio, fósforo e traços de selênio (8,4% da sua composição), e as vitaminas incluem o ácido ascórbico e o β -caroteno (12,15). O teor de ácido ascórbico em 100 g da polpa ($\approx 122,54$ mg) chega a ser o dobro da quantidade contida em 100 g de laranja (≈ 57 mg), representando 272% das recomendações nutricionais diárias (16).

PROPRIEDADES TERAPÉUTICAS DO NONI

Mais de 160 compostos bioativos (nutrientes e não nutrientes) já foram identificados no Noni, cuja importância pode ser relacionada às suas propriedades terapêuticas, com destaque para os terpenóides, flavonóides, lignanas, iridóides, cumarinas, antraquinonas, escopoletina, ácidos orgânicos (capróico, caprílico e butírico), polissacarídeos, fitoesteróis, ácidos graxos, vitaminas C e β -caroteno (5,12). No **Quadro 1** são descritos os efeitos terapêuticos de compostos encontrados em diferentes parte da planta (*Morinda citrifolia* L.).

**QUADRO 1.** Efeitos terapêuticos de compostos encontrados no Noni, segundo as partes da planta.

Parte da planta	Substância	Efeito Terapêutico	Referências
Fruto	Americanina A (neolignana); Vitamina C, carotenoides; Compostos apolares	Antioxidante	Su et al. (18); Costa et al. (20); Zinet al.(21)
	Polissacarídeos, esteróides, terpenóides, alcalóides, polifenóis, flavonóides, ácidos carboxílicos, glicosídeos, triterpenos, vitaminas, saponinas, peptídeos e aminoácidos	Antidiabético	Nayak et al. (32); Dornas et al. (34)
	Polissacarídeos (ácido glicurônico, galactose, arabinose e raminose) Lignanas Antioxidantes	Anticancerígeno	Chan-Blanco et al.(12) Masuda et al. (7) Wang et al. (17)
	Compostos fenólicos (acubina, L-asperulosida, alizarina, escopoletina e outras antraquinonas)	Antibacteriana	Chan-Blanco et al.(12)
	Lignanas e grupos hidroxifenólicos	Antidislipidêmico	Kamiya et al.(35)
	Escopoletina	Analgésico	Chan-Blanco et al. (12)
	Damnacantal	Anestésico	Bayo et al. (39)
Casca	Vitamina C, carotenoides	Antioxidante	Costa et al. (20)
Folhas	Lignanas	Anticancerígeno	Masuda et al.(7)
	Compostos apolares	Antioxidante	Zin et al.(21)
Raiz	Vitamina C Compostos polares e apolares	Antioxidante	Bramorski, al. (19) Zin et al.(21)
	Damnacantal,	Anti-inflamatória	West et al.(49)
	Antraquinonas (lucidina 3-O-β-D-primeverosídeo e morindona-6-O-β-D-primeverosídeo	Antidiabético	Kamiyaet al.(33)



- Antioxidante

Estudos têm mostrado a ação antioxidante de extratos preparados a partir das estruturas do Noni e do suco comercial produzido a partir do fruto (17-20). Zin et al. (21) encontraram que o extrato metanólico obtido da raiz exibiu maior atividade antioxidante comparado aos do fruto e das folhas, provavelmente devido a presença de compostos polares e apolares na raiz, e somente compostos apolares nas folhas e frutos. Por outro lado, Zin et al. (22) observaram que todos os extratos (hexano e metanol) obtidos de folhas, frutos e raízes do Noni exibiram atividade antioxidante elevada, sendo esta equiparada à de tocoferóis e do hidroxitoluenobutilado. No fruto, Su et al.(18) isolaram 19 compostos e verificaram que a americanina A apresentou a mais potente atividade antioxidante. Já o suco comercial do fruto mostrou 65,56% de polifenóis em sua composição (19). Costa et al. (20) encontraram que o conteúdo de vitamina C da polpa (23,1 mg/100 g) e da casca (10,55 mg/100 g) do Noni foram superiores aos de outros frutos (exemplo: açaí -10,1 mg/100 g). Os autores também reportaram a presença de carotenoides na polpa (3,90 mg/100 g) e na casca (3,60 mg/100 g), compostos que atuam como antioxidantes (23).

Wang et al.(17) reportaram que o suco comercial (TNJ[®]) foi 2,8 vezes mais eficiente em evitar a formação de radicais superóxido em adipócitos de ratos, quando comparado à vitamina C; 1,4 vezes mais comparado ao picnogenol (casca do pinheiro marítimo) e 1,1 vezes mais em relação ao pó de semente de uva. Outro estudo mostrou que o suco TNJ[®] administrado por 30 dias a indivíduos tabagistas saudáveis reduziu as concentrações do radical superóxido e de hidroperóxidos lipídicos nos indivíduos dos grupos avaliados (1-dose de 29,5 mL e 2-dose de 118 mL), sugerindo efeito protetor contra danos oxidativos induzidos pelo tabaco (24). Em adição, o extrato aquoso das folhas do Noni (200 mg/kg e 400 mg/kg) reduziu o teor de malondialdeído, aumentou o de glutathione reduzida e melhorou a regulação da superóxido dismutase em músculos esqueléticos de ratos após exercícios físicos (25).

Os diferentes resultados dos estudos podem ser decorrentes da estrutura da planta utilizada e do emprego de distintos métodos de extração (temperatura, tempo e tipo de solventes) dos compostos bioativos. Isso porque a afinidade entre os compostos e os solventes é diferente, e a extração depende da interação entre a matriz da planta com a água (26). Ainda, o armazenamento e o tipo de processamento do fruto podem influenciar a atividade antioxidante. Yang et al. (27) verificaram que o suco fresco apresentou atividade



antioxidante de 140 mg equivalente de ácido ascórbico /100 mL e conteúdo de polifenóis igual a 210 mg equivalente de ácido gálico/100 mL, no tempo inicial do experimento. Contudo, após três meses em temperaturas de 24°C, 4°C e -18°C atividade antioxidante reduziu em 90%, 55% e 15%, respectivamente. A desidratação da polpa a 50°C e 60°C por 14h promoveu a redução da atividade antioxidante em 30% e 40%, respectivamente. Ainda, a fermentação do suco por 2 semanas reduziu significativamente a atividade antioxidante.

Possivelmente o potencial antioxidante do Noni se deve à presença de compostos fenólicos e vitaminas em sua matriz, os quais podem contribuir para a regeneração do sistema antioxidante endógeno. Além da identificação e da quantificação dos compostos antioxidantes, é importante compreender como a tecnologia de processamento pode afetar/preservar as ações farmacológicas do Noni e quais solventes podem favorecer a extração das substâncias bioativas. Há, portanto, a necessidade de realização de trabalhos que ampliem os resultados acerca de quais são essas substâncias, seus mecanismos de ação e qual a concentração segura a ser utilizada para fins terapêuticos.

- Anticarcionogênica

A ação anticarcinogênica do Noni é atribuída principalmente à fração do suco precipitada em etanol denominada Noni (ppt), uma mistura de polissacarídeos constituídos por ácido glicurônico, galactose, arabinose e raminose. Ela parece estimular a multiplicação de células (timócitos, macrófagos e células T) produtoras de citocinas que reduzem a velocidade do ciclo celular e aumentam a resposta imunológica contra o crescimento tumoral (12).

Em estudo com camundongos com carcinoma pulmonar de Lewis (CLP) verificou-se que a administração de 0,8 mg da fração Noni (ppt), por 4-5 dias aumentou a sobrevivência dos animais em mais de 75%. Ainda, a fração quando combinada com agentes quimioterápicos (adriamicina, cisplatina, 5-fluorouracil e vincristina) aumentou o tempo de sobrevivência e teve efeito terapêutico mais eficaz (28). Nesta perspectiva, Furusawa et al. (29) observaram sobrevivência de 25% a 45%, quando administraram 0,5 mg de Noni (ppt)/camundongo. Efeito aditivo ou sinérgico foi constatado quando a fração foi administrada com drogas quimioterápicos (cisplatina, adriamicina, mitomicina-C, bleomicina, e 5-fluorouracil). Segundo os pesquisadores, a fração parece ser um potente ativador da resposta imune Th1 e da síntese de citocinas pró-inflamatórias.



A suplementação com 10% do suco TNJ[®] no estágio inicial da carcinogênese em ratos Sprague-Dawley reduziu a formação do iniciador 7, 12-dimetilbenzoantraceno (DMBA)-DNA nos órgãos avaliados (coração, pulmões, fígado e rins) (17). Hornick et al. (30) testaram *in vitro* os efeitos de suco comercial do fruto sobre a angiogênese (mecanismo eficaz de nutrição do tumor) e observaram que a concentração de 5% (p/v) reduziu a formação de novos vasos sanguíneos. Já a concentração de 10% (p/v) induziu a degeneração vascular e a apoptose de redes capilares dentro de 2 a 3 dias e promoveu a inibição da angiogênese em tumores mamários humanos.

Em estudo *in vitro* foi reportada inibição significativa da melanogênese pelo extrato etanólico da semente do Noni (50%p/v), quando comparado aos das folhas e da polpa. Este resultado foi atribuído à lignanas das sementes, compostos que reduzem a fosforilação da proteína cinase ativada por mitógeno p38, reguladora do crescimento, proliferação e diferenciação celular (7).

O fruto do Noni parece ser uma promissora fonte de substâncias com ação carcinogênica. Os compostos presentes no fruto podem atuar em diferentes etapas de desenvolvimento tumoral de forma isolada ou em combinação com agentes quimioterápicos convencionais otimizando seus efeitos. Mas, ainda é necessário elucidar quais são as substâncias com maior potencial de ação, em quais rotas metabólicas atuam e as doses seguras para seu uso, sem desconsiderar a complexidade de cada tipo de tumor.

- Antidiabética (homeostase glicêmica)

A ação do Noni sobre o controle da glicemia parece estar associada à melhora na secreção de insulina e redução da velocidade de absorção da glicose (8, 31,32). Prakash et al. (31) ao administrarem via oral extrato aquoso do fruto (300 mg/kg de peso corporal/dia) à ratos *Wistar* diabéticos, por 30 dias, observaram redução da glicemia e aumento da insulinemia. Foram postuladas hipóteses para tal resultado: 1) redução da gliconeogênese hepática; 2) aumento da exposição dos transportadores e da captação de glicose pelos tecidos periféricos e 3) preservação da função das células β e aumento da secreção de insulina. Nayak et al. (32) verificaram que o extrato aquoso da polpa fermentada do Noni pode ter ação equivalente a glibenclamida, por estimular a secreção de insulina e reduzir a concentração sanguínea de glicose em ratos Sprague-Dawley diabéticos.



O efeito antidiabetogênico (inibição do ganho ponderal, melhora da ação da insulina e redução da glicemia de jejum) também foi constatado mediante administração do suco TNJ[®] por 12 semanas a camundongos em dieta hiperlipídica. As propriedades hipoglicêmicas do suco foram associadas à inibição da síntese do mRNA, e concomitante aumento da fosforilação do fator de transcrição *forkhead box O* (FoxO1), contribuindo para supressão da gliconeogênese hepática (8). Outro estudo verificou redução significativa da glicose sanguínea em camundongos diabéticos após a administração de uma única dose oral (3g/kg) de extrato hidrometanólico da raiz do Noni, sendo este efeito hipoglicemiante atribuído a duas antraquinonas: damnacantol-3-O-bb-D-primeverosídeo, lucidina 3-O-bb-D-primeverosídeo (33).

Segundo Abdel-Hassan et al. (34) compostos ativos podem contribuir para o controle glicêmico: polissacarídeos, proteínas, fitoesteróis, terpenóides, alcalóides, polifenóis, ácidos carboxílicos, flavonóides, glicosídeos, triterpenos, óleos, vitaminas, saponinas, peptídeos e aminoácidos, sendo muitos destes encontrados no Noni. Os flavonóides facilitam a translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana plasmática, e aumenta a captação deste nutriente, efeito semelhante ao de fármacos como a insulina e a glibenclamida (35). Já as saponinas podem atuar como secretagogos de insulina (32).

Os estudos indicam que o fruto e extratos da raiz do Noni podem auxiliar no controle da glicemia, por apresentar substâncias bioativas mimetizadoras e potencializadoras da atividade insulínica. No entanto, faz-se necessário o detalhamento de quais compostos são responsáveis por esses efeitos, o que possibilitará a ampliação do entendimento dos seus mecanismos de ação, bem como auxiliará na determinação da dose segura a ser administrada a humanos.

- Antidislipidêmica

Kamiya et al. (36) demonstraram os efeitos do Noni na prevenção da aterosclerose. As frações do fruto solúveis em acetato de metila e em metanol inibiram a oxidação da lipoproteína de baixa densidade rica em colesterol (LDL-c) em 88% e 96%, respectivamente. Estes resultados foram atribuídos à presença de lignanas nestas frações, sendo a oxidação inibida de forma dose dependente.

Modelos animais que receberam extratos alcoólicos dos frutos, folhas e raízes, durante 6 semanas, nas concentrações 3, 5, 10 g/kg de peso corporal/dia, apresentaram redução das concentrações de colesterol total, triglicerídeos e LDL-c (37).



Apesar dos indícios que extratos preparados a partir de diferentes partes da planta podem contribuir para a redução de fatores de risco para doenças cardiovasculares, os estudos ainda são incipientes e precisam ser aprofundados.

- Analgésica, anestésica e anti-inflamatória

Estudo com camundongos que receberam extrato alcoólico do fruto do Noni revelou redução da sensibilidade à dor de forma semelhante ao Tramadol, um analgésico de ação central. Ainda, observou-se inibição da metaloproteinase matriz-9 (MMP-9), proteína inflamatória que degrada a cartilagem nas articulações artríticas, sendo este efeito comparado ao da Hidrocortisona (anti-inflamatório). Para os autores, este extrato pode contribuir para a redução da dor e da inflamação na artrite (38).

Wang et al.(39) relataram que o suco TNJ[®] pode ter ação similar ao do anti-inflamatório Celecoxib[®], inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2). Corroborando com esse resultado, Li et al.(6) verificaram que o extrato etanólico do fruto inibiu a atividade da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1) em 50% à concentração de 163 µg/mL, enquanto que os controles Aspirina e Indometacina apresentaram o mesmo efeito nas concentrações de 241µg/mL e 1,2 µg/mL, respectivamente.

Em adição, o suco TNJ[®], quando administrado com ketamina a coelhos, produziu relaxamento muscular e redução da ansiedade, podendo ser útil como pré-medicação anterior à anestesia (40). Por outro lado, Li et al. (6) relataram que os extratos alcoólicos da raiz, casca, folha do Noni não apresentaram efeito analgésico nas contorções induzidas por ácido acético em camundongos. Há indícios que um dos componentes do Noni responsável pelo efeito analgésico seja a escopoletina, uma cumarina, que modula a concentração de serotonina no organismo (12) e o damnacantal, uma antraquinona presente no suco do fruto, seja o responsável pelo efeito anestésico (40).

Apesar de controversos, as pesquisas indicam que o Noni contém substâncias que aliviam a dor e reduzem a inflamação, de forma similar a medicamentos empregados no tratamento de doenças caracterizadas pelo desenvolvimento de processos inflamatórios. Contudo, destaca-se a necessidade de identificar e quantificar os compostos nas diferentes estruturas da planta, bem como elucidar como atuam e a quantidade necessária para que seus efeitos sejam observados.

- Antimicrobiana



Os efeitos antimicrobianos do Noni são reportados desde a década 1950 (12). Silveira et al. (41) em um estudo sobre atividade antibacteriana dos frutos vendidos em feiras de São Luís, MA, verificaram que seus extratos hidroalcoólicos apresentaram ação contra *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Barani et al. (42) e Jankittivong et al. (43) demonstraram *in vitro* a atividade antifúngica de extrato de suco do fruto liofilizado contra *Candida albicans*. Foi constatado que a atividade é variável segundo a concentração e o tempo de contato do extrato com o microrganismo.

Esses resultados indicam a possibilidade de utilização de extratos do suco do fruto do Noni para controle de infecções por microrganismos. Todavia, ainda há uma lacuna a ser preenchida, que consiste em avaliar se os efeitos *in vitro* são os mesmos observados em microambientes teciduais infectados por agentes patogênicos causadores de doenças, e se há efeitos adversos quanto ao uso destes extratos para fins terapêuticos.

EFEITOS ADVERSOS DO NONI SOBRE O FÍGADO, RINS, FERTILIDADE E DESENVOLVIMENTO FETAL

Stadlbauer et al. (9) relataram dois casos de hepatotoxicidade devido a ingestão do suco do fruto. O primeiro apresentava lesão hepática pré-existente decorrente do uso de paracetamol, e após a ingestão 1,5 L do suco, por 3 semanas e 9 dias, em conjunto com uma mistura de ervas chinesas, contatou-se insuficiência hepática fulminante. No segundo caso, após a ingestão de 2 L de suco, por 4 meses, o paciente desenvolveu hepatite aguda, que foi revertida após 30 dias de suspensão da ingestão. Segundo os autores, a causa mais provável é a ação tóxica das antraquinonas e seus derivados como o ácido carmínico e a hidroxiantraquinona. Outros casos de toxicidade em humanos oriundos da ingestão do suco do Noni são reportados na literatura, sendo os principais efeitos adversos o aparecimento de hipercalemia, devido à inibição da enzima conversora de angiotensina, aumento de transaminases, lactato desidrogenases e bilirrubina no fígado (44).

Há relato de um caso em que o indivíduo com insuficiência renal ingeriu suco do Noni e apresentou quadro de hipercalemia, apesar deste informar que mantinha dieta pobre em potássio. A concentração de potássio no suco é cerca de 56 mEq/L, o que se assemelha a dos sucos de laranja e tomate (45). Destaca-se a necessidade de conscientização dos indivíduos sobre o perigo em utilizar plantas pouco estudadas como alternativa terapêutica,



uma vez que estas podem ser fontes de substância que devem ser evitados em algumas doenças.

Por outro lado, pesquisas com modelos animais não revelaram os mesmos efeitos observados em humanos. Pérez et al. (46) não constataram alterações macroscópicas na superfície externa, cavidades, órgãos e tecidos de ratas após o fruto em pó (Noni-C[®]) ser administrado por 15 dias em dose única diária de 2 g/kg. Outro estudo mostrou que a dose de 20 mL/kg de peso corporal (dose máxima permitida por espécie) do suco do Noni administrado por 14 dias, via oral, não promoveu toxicidade e mortalidade nos grupos experimentais (14). Em adição, a ingestão do suco TNJ[®] (10% v/v) resultou em redução da lesão e das concentrações séricas de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase no período de 24 horas em camundongos (47).

Efeitos adversos do suco TNJ[®] (5% v/v) não foram verificados sobre a fertilidade e o desenvolvimento de camundongos no período transcorrido da gestação ao desmame por 3 gerações (48). West et al. (49) não observaram aumento de mortes e má formação dada a administração do fruto em pó a ratas grávidas, após 21 dias. Também não foi constatado efeito genotóxico do suco TNJ[®] sobre células somáticas de *Drosophila melanogaster* (50).

Trabalhos que reportaram a nocividade do Noni são escassos e controversos. As análises sobre os efeitos tóxicos do Noni devem ser conduzidas no decurso dos experimentos e não somente ao término dos mesmos. A curta duração das pesquisas pode não revelar a toxicidade da planta. Assim, os efeitos do Noni em diferentes doses e em longo prazo precisam ser avaliados para garantir seu uso com segurança.

REGULAMENTAÇÃO DO USO DO NONI NO BRASIL

No Brasil a comercialização de produtos contendo Noni está suspensa até que os requisitos legais exigidos para comprovação de sua segurança de uso sejam atendidos. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, as evidências científicas dos efeitos adversos sobre a saúde humana são limitadas e é questionável a segurança dos produtos contendo o Noni, bem como o uso da planta como alimento (51).

CONSIDERAÇÕES FINAIS



O alinhamento dos resultados encontrados na literatura direciona para a possibilidade de desenvolvimento de novos medicamentos a partir da identificação e isolamento de compostos bioativos presentes no Noni, uma vez que há evidências científicas do efeito antioxidante, anticarcinogênico, antidiabético, antilipidêmico, analgésico, anestésico, anti-inflamatório e antimicrobiano de muitos deles. Contudo, o uso direto do Noni como planta medicinal deve ser melhor investigado, uma vez que a maioria dos estudos tem sido realizados com modelos animais ou *in vitro*, e os efeitos adversos relatados em humanos ainda são escassos e controversos.

REFERÊNCIAS

1. Brito ARS, Brito AAS. Forty years of Brazilian medicinal plant research. *J Ethnopharmacol.* 1993;39(1): 53-67.
2. Pimentel DD, Meira AMB, Araújo CRF, Peixoto MI. O uso de noni (*Morinda citrifolia* L.) por pacientes oncológicos: um estudo bibliográfico. *Revista Saúde e Ciência online.* 2016, 5(1): 37-44.
3. Filocreão ASM, Galindo AG, Santos TJS. Fitoterapia na Amazônia: a experiência do estado do Amapá-Brasil. *Desenvolvimento e Meio Ambiente.* 2017, 40: 399-420.
4. Yunes RA, Curi PR, Chechinel Filho VC. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Química Nova.* 2001, 24(1): 147-152.
5. González NL, González JAL. *Morinda citrifolia* Linn: potencialidades para su utilización en la salud humana. *Rev Cubana de Farm [serial on the Internet].* 2003 [cited 2018 mai 02]; 37(3):1 Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000300006.
6. Li RW, Myers SP, Leach DN, Lin GD, Leach G. A cross-cultural study: anti-inflammatory activity of Australian and Chinese plants. *J Ethnopharmacol.* 2003, 85(1): 25-32.
7. Masuda M, Itoh K, Murata K, Naruto S, Uwaya A, Isami F, Matsuda H. et al. Inhibitory effects of *Morinda citrifolia* extract and its constituents on melanogenesis in murine B16 melanoma cells. *Biol Pharm Bull.* 2012, 35(1): 78-83.
8. Nerurkar PV, Nishioka A, Eck PO, Johns LM, Volper E, Nerurkar VR. Regulation of glucose metabolism via hepatic forkhead transcription factor 1 (FoxO1) by *Morinda citrifolia* (Noni) in high-fat diet-induced obese mice. *Br J Nutr.* 2012, 108(2): 218-28.
9. Stadlbauer V, Fickert P, Lackner C, Schmerlaib J, Krisper P, Trauner M, Stauber RE. Hepatotoxicity of Noni juice: Report of two cases. *World J Gastroenterol.* 2005, 11(30): 4758-60.
10. Millonig G, Stadlmann S, Vogel W. Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*). *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005, 17(4): 445-7.
11. Yu EL, Sivagnanam M, Ellis L, Huang JS. Acute hepatotoxicity after ingestion of *Morinda citrifolia* (Noni Berry) juice in a 14-year-old boy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011, 52(2): 222-4.
12. Chan-Blanco Y, Vaillant F, Perez AM, Reynes M, Brillouet J-M, Brat P. The Noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. *J Food Compost Anal.* 2006, 19(6-7): 645-54.



13. Silva LR, Medeiros PVQ, Leite GA, Silva KJP, Mendonça V, Silva GG. Caracterização do fruto de *Morinda citrifolia* L. (Noni). *Rev Cubana Plant Med.* 2012, 17(1): 93-100.
14. Martín-Viaña NP, Peña CMG, Menéndez A, Salomón S, Sanabia MLG, Moreno. Development of Noni juice as nutraceutical product. *Rev Cubana Plant Med.* 2011, 16(3): 267-78.
15. Correia AAS, Gonzaga MLC, Aquino AC, Souza PHM, Figueiredo RW, Maia GA. Caracterização química e físico-química da polpa do Noni (*Morinda citrifolia*) cultivado no estado do Ceará. *Alim Nutr.* 2011, 22(4): 609-15.
16. IOM. Institute of Medicine. National Research Council. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids, 2000. Washington, DC: National Academy. [cited 2018 abr. 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56068/table/summarytables.t2/?report=objectonly>
17. Wang MY, Su C. Cancer preventive effect of *Morinda citrifolia* (Noni). *Ann N Y Acad Sci.* 2001, 952: 161-8.
18. Su BN, Pawlus AD, Jung HA, Keller WJ, McLaughlin JL, Kinghorn AD. Chemical Constituents of the Fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and their Antioxidant Activity. *J Nat Prod.* 2005, 68(4): 592-5.
19. Bramorski A, Cherem AR, Marmentini CP, Torresani J, Mezdari T, Costa AAS. Total polyphenol content and antioxidant activity of commercial Noni (*Morinda citrifolia* L.) juice and its components. *Braz J Pharm Sci.* 2010; 46(4): 651-6.
20. Costa AB, Oliveira AMC, Silva AMO, Mancini-Filho J, Lima A. Atividade antioxidante da polpa, Casca e sementes do Noni (*Morinda citrifolia* Linn). *Rev Bras Frutic.* 2013, 35(2): 345-54.
21. Zin ZM, Abdul-Hamid A, Osman A. Antioxidative activity of extracts from Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) root, fruit and leaf. *Food Chem.* 2002, 78(2): 227-31.
22. Zin ZM, Hamid AA, Osman A, Saari N. Antioxidative activities of chromatographic fractions obtained from root, fruit and leaf of Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). *Food Chem.* 2006, 94(2): 169-78.
23. Delgado-Vargas F, Jiménez AR, Paredes-López O. Natural Pigments: Carotenoids, Anthocyanins, and Betalains -Characteristics, Biosynthesis, Processing, and Stability. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2000, 40(3): 173-289.
24. Wang MY, Lutfiyya MN, Weidenbacher-Hoper V, Anderson G, Su CX, West BJ. Antioxidant activity of noni juice in heavy smokers. *Chem Cent J.* 2009, 3(13): 1-5.
25. Shalan NAAM, Mustapha NM, Mohamed S. *Morinda citrifolia* leaf enhanced performance by improving angiogenesis, mitochondrial biogenesis, antioxidant, anti-inflammatory & stress responses. *Food Chem.* 2016; 212: 443-52.
26. Hermwimon S, Pavasant P, Shotipruk A. Microwave-assisted extraction of antioxidative anthraquinones from roots of *Morinda citrifolia*. *Sep Purif Technol.* 2007, 54(1): 44-50.
27. Yang J, Paulino R, Janke-Stedronsky S, Abawi F. Free-radical-scavenging activity and total phenols of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice and powder in processing and storage. *Food Chem.* 2007, 102: 302-8.
28. Hirazumi A, Furusawa E. An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) with antitumour activity. *Phytother Res.* 1999, 13(5): 380-7.
29. Furusawa E, Hirazumi A, Story S, Jensen J. Antitumour Potential of a Polysaccharide-rich Substance from the Fruit Juice of *Morinda citrifolia* (Noni) on Sarcoma 180 Ascites Tumour in Mice. *Phytother Res.* 2003, 17(10): 1158-64.



30. Hornick CA, Myers A, Sadowska-Krowicka H, Anthony CT, Woltering EA. Inhibition of angiogenic initiation and disruption of newly established human vascular networks by juice from *Morinda citrifolia* (Noni). *Angiogenesis*. 2003, 6(2): 143–9.
31. Prakash R, Kumar M, Singh DK, Chandra M, Verma D. Antidiabetic effect of *Morinda citrifolia* and *Coccinia indica* in alloxan induced diabetic rats. *Adv Biores*. 2010, 1(1):75-7.
32. Nayak BS, Marshall JR, Isitor G, Adogwa A. Hypoglycemic and hepatoprotective activity of fermented fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) in Diabetic rats. *Evid-Based Complement Alternat Med*. 2011, 1-5.
33. 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, 31(5):935-8.
34. Abdel-Hassan IA, Abdel-Barry JA, Tariq Mohammeda S. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol*. 2000, 71: 325-30.
35. Dornas WC, Oliveira TT, Dores RGR, Fabres MH, Nagem TJ. Efeitos antidiabéticos de plantas medicinais. *Rev Bras Farmacogn*. 2009, 19(2): 488-500.
36. Kamiya K, Tanaka Y, Endang H, Umar M, Satake T. Chemical constituents of *Morinda citrifolia* fruits inhibit copper-induced Low-Density Lipoprotein oxidation. *J Agric Food Chem*. 2004, 52(19): 5843-8.
37. Mandukhail SR, Aziz N, Gilani AH. Studies on antidyslipidemic effects of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit, leaves and root extracts. *Lipids Health Dis*. 2010, 9(88): 1-6.
38. Basar S, Uhlenhut K, Högger P, Schöne F, Westendorf J. Analgesic and antiinflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni) fruit. *Phytother Res*. 2010, 24(1): 38–42.
39. Wang MY, West BJ, Jensen CJ, Nowicki D, Su C, Palu AK, Anderson G. *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol Sin*. 2002, 23(12): 1127-41.
40. Bayo NO, Eyarefe OD, Arowolo ROA. Effects of Tahitian Noni juice on ketamine anaesthesia in some local rabbits. *Br J Pharm Toxicol*. 2010, 1(2):81-4.
41. Silveira LMS, Olea RSG, Gonçalves LHB, Santos PF. Atividade antibacteriana de amostras de fruto do Noni (*Morinda citrifolia* L. - rubiaceae) vendidas em feiras livres de São Luís, Maranhão. *Revista Saúde & Ciência*. 2011, 2(1): 31-7.
42. Barani K, Manipal S, Prabu D, Ahmed A, Adusumilli P, Jeevika C.. Anti-fungal activity of *Morinda citrifolia* (noni) extracts against *Candida albicans*: an in vitro study. *Indian J Dental Res*. 2014, 25(2): 188-90.
43. Jainkittivong A, Butsarakamruha T, Langlais R. Antifungal activity of *Morinda citrifolia* fruit extract against *Candida albicans*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009, 108(3): 394-8.
44. Pawlus AD, Kinghorn AD. Review of the ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (Noni). *J Pharm Pharmacol*. 2007, 59(12): 1587-1609.
45. Mueller BA, Scott MK, Sowinski KM, Prag KA. Noni juice (*Morinda citrifolia*): Hidden potential for hyperkalemia? *Am J Kidney Dis*. 2000, 35(2):310–2.
46. Perez MEA, Alejo JLP, Triana CG, Barro AMB, Navarro BOG. Clasificación toxicológica aguda del fruto seco pulverizado de *Morinda citrifolia* L. (NONI-C)[®] en ratas C57BL/6J. *Rev Cubana Plant Med*. [serial on the Internet]. 2009 [cited 2018 mai 02], 14(4). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962009000400006.
47. Wang MY, Anderson G, Nowicki D, Jensen J. Hepatic protection by noni fruit juice against CCl4-induced chronic liver damage in female SD Rats. *Plant Foods Hum Nutr*. 2008, 63(3):141-5.



48. Wang MY, Hurn J, Peng L, Nowicki D, Anderson G. A multigeneration reproductive and developmental safety evaluation of authentic *Morinda citrifolia* (Noni) juice. *J Toxicol Sci.* 2011, 36(1):81-5.
49. West BJ, Su CX, Jensen CJ. Prenatal toxicity test of *Morinda citrifolia* (noni) fruit. *J Toxicol Sci.* 2008, 33(5):647-9.
50. Franchi LP, Guimarães NN, Lehmann M, Andrade HHR, Cunha KS. Ausência de efeito tóxico-genético de *Morinda citrifolia* (Noni) em células somáticas de *Drosophila melanogaster*. *Rev Eletrônica Farm.* 2008, 3:46-53.
51. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe Técnico n.25, de maio de 2007. Brasília: Ministério da Saúde, p.1-5, 2007. [cited 2018 mai 02]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/388729/Informe+T%C3%A9cnico+n.+25%2C+de+maio+de+2007/f1652e84-4529-4844-9c82-9d0f889e1fd0>