

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL

RAQUEL ALBUQUERQUE SILVA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE *Morinda citrifolia* (noni) NA OFTALMOLOGIA  
VETERINÁRIA**

São Luís

2020

RAQUEL ALBUQUERQUE SILVA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE *Morinda citrifolia* (noni) NA OFTALMOLOGIA  
VETERINÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação  
Mestrado em Ciência Animal, Universidade Estadual do  
Maranhão, como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Mestre em Ciência Animal

**Área de Concentração:** Medicina Veterinária Preventiva

**Orientadora:** Profa. Dra. Ana Lúcia Abreu Silva

**Co-orientador:** Prof. Dr. Tiago Barbalho Lima

São Luís

2020

Silva, Raquel Albuquerque.

Avaliação do efeito de *Morinda citrifolia* (noni) na oftalmologia veterinária / Raquel Albuquerque Silva. – São Luís, 2020.

52 f

Dissertação (Mestrado) – Curso de Ciência Animal, Universidade Estadual do Maranhão, 2020.

Orientador: Profa. Dra. Ana Lúcia Abreu Silva.

1.Noni. 2.*Morinda citrifolia*. 3.Fitoterápico. 4.Frações. 5.Oftalmologia veterinária. I.Título

CDU: 636.09:617.7

Autorizo a reprodução total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_

RAQUEL ALBUQUERQUE SILVA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE *Morinda citrifolia* (noni) NA OFTALMOLOGIA  
VETERINÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação  
Mestrado em Ciência Animal, Universidade Estadual do  
Maranhão, como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Mestre em Ciência Animal

**Área de Concentração:** Medicina Veterinária Preventiva

Aprovada em: 04/02/2020

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Ana Lucia Abreu Silva

Universidade Estadual do Maranhão – Orientadora

---

Prof. Dr. Tiago Barbalho Lima

Universidade Estadual do Maranhão – Co-Orientador

---

Profa. Dra. Joicy Cortez de Sá Sousa

Universidade Ceuma – 1º membro

---

Profa. Dra. Nathalya dos Santos Martins

Universidade Federal do Maranhão – 2º membro

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antônio Augusto e Patrícia, por me apoiarem em todas as minhas decisões, me ajudarem em tudo que eu preciso e acreditarem em mim. Amo vocês!

Ao meu noivo, Lucas Abreu, que deveria receber o título de mestre junto comigo, pois participou ativamente de todas as etapas desse projeto, desde o apoio inicial até limpar gaiola de coelhos todos os dias comigo. Obrigada por ser o melhor companheiro de todos sempre. Te amo!

À minha orientadora, Profa. Ana Lucia Abreu Silva, por ter topado me orientar novamente e ser a melhor professora, orientadora e constante inspiração profissional para mim.

Ao meu co-orientador, Prof. Tiago Barbalho, por ter aceitado embarcar nesse tema novo e desafiador comigo e a professora, tendo sido peça fundamental para a concretização desse projeto.

À Profa. Cláudia Quintino, pela contribuição fundamental e super ajuda com a parte química desse trabalho.

À Aldilene, Marcos e o pessoal do laboratório de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão, por toda a paciência em me ajudar a executar a parte química do meu trabalho e por terem sido tão receptivos comigo nos dias que precisei frequentar o laboratório.

À turma de mestrado de 2018-2020, por todas as risadas e momentos compartilhados. O desespero para cumprir os prazos só foi possível de ser superado graças ao apoio de vocês.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), pela concessão da bolsa de estudos.

Ao Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciência Animal e ao seu corpo docente, pelos ensinamentos e contribuição com essa etapa da minha formação profissional.

Ao pessoal do Laboratório de Anatomopatologia da Universidade Estadual do Maranhão, por todo o apoio e incentivo durante esses dois anos.

Aos meus irmãos, Artur e Igor, pelo apoio e suporte de sempre. Amo vocês!

E por fim, mas não menos importante, aos meus animais de estimação: Meg, Dexter, Yahoo e Jean Valjean. Meus tesouros, maiores professores e motivo por seguir sempre em frente nessa formação acadêmica. Tudo que faço, estudo e aprendo é por vocês.

A todos que contribuíram com esse trabalho de alguma forma, meu muito obrigada!

## RESUMO

*Morinda citrifolia*, ou noni, é uma planta com variadas atividades biológicas. Na oftalmologia, esta planta demonstrou atividade contra a degeneração macular, retinopatia diabética, catarata e alergias oculares, mas desconhecem-se seus efeitos no olho normal e não existem relatos do seu uso na oftalmologia veterinária. Este projeto tem como objetivo avaliar os efeitos dos extratos padronizados de *M. citrifolia* em olhos saudáveis de coelhos. Foram utilizados dezoito coelhos brancos da raça Nova Zelândia com ausência de afecções oftálmicas e concorrentes. Estes animais foram divididos em três grupos de seis coelhos que receberam tratamento, via oral, dos extratos padronizados de *M. citrifolia* a cada 12 horas durante 7 dias: G1 (300mg de extrato bruto de *M. citrifolia*), G2 (30mg de fração acetato do extrato de *M. citrifolia*) e G3 (30mg de fração aquosa do extrato de *M. citrifolia*). Os animais foram submetidos às avaliações clínicas oftálmicas pré tratamento e a cada 12 horas durante uma semana. Avaliaram-se parâmetros quanto ao blefarospasmo, à congestão, ao edema corneal, à quemose, à ulceração corneal, coloração e aspecto da íris, sinéquias, presença de fibrina ou de membranas na câmara anterior, flare clínico e alterações vítreo-retinianas. Empregou-se critério subjetivo qualiquantitativo, em escala de Nihill, leve, moderado e severo. Parâmetros quantitativos, tais como Pressão Intraocular (PIO), diâmetro pupilar e produção lacrimal, foram avaliados em cada um dos momentos. A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) do extrato bruto e fração acetato demonstrou presença de flavonóides e ácidos fenólicos em sua composição. O extrato bruto de *M. citrifolia* e suas frações acetato e aquosa promoveram aumento da pressão intraocular em olhos de coelhos ao longo do tempo. A fração aquosa promoveu aumento do diâmetro pupilar e ambas promoveram aumento da produção lacrimal ao longo do tempo. A fração acetato promoveu maior congestão ocular desde o início do tratamento sem aumento no tempo. Estes resultados demonstraram que a *M. citrifolia* possui efeitos em olhos, porém novos estudos são necessários para isolar compostos bioativos no intuito de obter uma resposta oftálmica individual e futuramente formular e testar um colírio a base de *M. citrifolia*.

**Palavras-chave:** Noni. *Morinda citrifolia*. Fitoterápico. Frações. Oftalmologia veterinária.

## ABSTRACT

*Morinda citrifolia*, or noni, is a plant with many biological activities. In ophthalmology, this plant has shown activity against macular degeneration, diabetic retinopathy, cataracts and eye allergies, but its effects on the normal eye are unknown and there are no reports of its use in veterinary ophthalmology. This project aims to evaluate the effects of standardized extracts of *M. citrifolia* on healthy rabbit eyes. Eighteen white New Zealand rabbits were used, with the absence of ophthalmic and competing conditions. These animals were divided into three groups of six rabbits that received oral treatment of standardized *M. citrifolia* extracts every 12 hours for 7 days: G1 (300mg of *M. citrifolia* crude extract), G2 (30mg of the acetate fraction of *M. citrifolia* extract) and G3 (30mg of the aqueous fraction of *M. citrifolia* extract). The animals were submitted to ophthalmic clinical evaluations before treatment and every 12 hours for one week. Parameters were evaluated for blepharospasm, congestion, corneal edema, chemosis, corneal ulceration, color and appearance of the iris, synechia, presence of fibrin or membranes in the anterior chamber, clinical flare and vitreous-retinal changes. A qualitative and quantitative subjective criterion was used, on a Nihill scale, mild, moderate and severe. Quantitative parameters, such as Intraocular Pressure (IOP), pupillary diameter and tear production, were evaluated at each moment. High performance liquid chromatography (HPLC) of the crude extract and its acetate fraction showed the presence of flavonoids and phenolic acids in its composition. The crude extract of *M. citrifolia* and its acetate and aqueous fractions increased intraocular pressure in rabbit eyes over time. The aqueous fraction promoted an increase in pupillary diameter and both caused an increase in tear production over time. The acetate fraction caused greater ocular congestion since the beginning of treatment without increasing in time. These results demonstrated that *M. citrifolia* has effects on the eyes, however further studies are needed to isolate bioactive compounds in order to obtain an individual ophthalmic response and in the future formulate and test *M. citrifolia* based eye drops.

**Keywords:** Noni. *Morinda citrifolia*. Phytotherapeutic. Fractions. Veterinary ophthalmology

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Cálculo do número amostral (número de olhos) para comparar duas médias	31
<b>Tabela 2</b> - Resultado estatístico do parâmetro congestão ocular em três grupos de coelhos submetidos ao tratamento com <i>M. citrifolia</i> (noni) pela via oral em relação ao tempo e a interação do grupo com o tempo.	35
<b>Tabela 3</b> - Resultado estatístico dos parâmetros congestão ocular, pressão intraocular, produção lacrimal e diâmetro pupilar em três grupos de coelhos submetidos ao tratamento com <i>M. citrifolia</i> (noni) por via oral em relação ao tempo e interação do grupo com o tempo.	36

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Perfil cromatográfico do extrato etanólico dos frutos de <i>M. citrifolia</i> (254nm)	33
Figura 2 - Cromatograma de amostra da fração acetato de <i>M. citrifolia</i> (254nm)	34
Figura 3 - Espectros na região do UV para padrões de A) ácido gálico, B) quercetina	34
Figura 4 - Estrutura de um flavonol com sistema benzoil e cinamoil	34
Figura 5 - Manifestação de congestão ocular em coelhos durante tratamento com extratos padronizados de <i>M. citrifolia</i> . 1) Olho normal; 2) Olho com congestão ocular leve; 3) Olho com congestão ocular moderada	35
Figura 6 - Desenvolvimento da pressão intraocular em três grupos de coelhos submetidos ao tratamento com <i>M. citrifolia</i> (noni) via oral em diferentes horas	38
Figura 7 - Desenvolvimento da produção lacrimal em três grupos de coelhos submetidos ao tratamento com <i>M. citrifolia</i> (noni) via oral em diferentes horas	39
Figura 8 - Desenvolvimento do diâmetro pupilar em três grupos de coelhos submetidos ao tratamento com <i>M. citrifolia</i> (noni) via oral em diferentes horas	40

## LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

<b>%</b>	por cento
<b>°C</b>	graus celcius
<b>5-HT4</b>	receptor 5-hidroxitriptamina (serotonina) 4
<b>A2A</b>	receptor de adenosina
<b>BALB/c</b>	camundongos da linhagem Balb/c
<b>BHK</b>	nefrons de hamsters filhotes
<b>B16-F10</b>	linhagem de células de melanoma
<b>cm</b>	centímetros
<b>Cox2</b>	ciclo-oxigenase-2
<b>DNG</b>	noni dourado divino
<b>ESI</b>	ionização por eletropulverização
<b>EtOH</b>	etanol
<b>g</b>	grama
<b>GABAa</b>	receptor do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico
<b>G1</b>	grupo 1
<b>G2</b>	Grupo 2
<b>G3</b>	Grupo 3
<b>Hep2</b>	celulas epiteliais humanas tipo 2
<b>HFEE</b>	fração hexânica do extrato etanólico
<b>HIV</b>	virus da imunodeficiência humana
<b>HPLC</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
<b>HPLC-DAD-ELSD</b>	Cromatografia Líquida acoplada com Detectores de Conjunto de Fotodiodos e Espalhamento de Luz
<b>HPLC-PDA</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detecção de Arranjo de Fotodiodo
<b>H1N1</b>	Virus influenza A
<b>H3N2</b>	subtipo do virus influeza A
<b>kg</b>	quilograma
<b>kV</b>	quilovolts
<b>L</b>	litros
<b>LC</b>	Cromatografia liquida
<b>LC-ESI/MS</b>	Cromatografia Líquida acoplada a Fonte de Ionização por Electrospray acoplada à Espectrometria de Massas
<b>MCF7</b>	celulas de adenocarcinoma mamario humano
<b>MFEE</b>	fração metanólica do extrato etanólico
<b>mg</b>	miligramas
<b>Min</b>	minutos
<b>mL</b>	Mililitros
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercúrio
<b>mRNA</b>	ácido ribonucleico mensageiro
<b>m/z</b>	massa (m) sobre a carga (z)
<b>N2</b>	nitrogênio

<b>NaCl</b>	cloreto de sódio
<b>NF-kB</b>	fator nuclear kappa B
<b>NFJ</b>	Suco de fruto de noni
<b>NJ</b>	Suco de noni
<b>NLEE</b>	extrato etanólico de folhas de noni
<b>nM</b>	nanometro
<b>PDGF</b>	receptor para fator de crescimento derivado de plaquetas
<b>pH</b>	potencial hidrogeniônico
<b>PIO</b>	pressão intraocular
<b>psi</b>	libra por polegada quadrada
<b>S</b>	sul
<b>TNJ</b>	Suco de noni do tahiti
<b>µg</b>	microgramas
<b>UPLC-DAD-ESI-IT-[MS]n</b>	Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência com detector de conjunto de fotodiodos acoplada com um sistema de espectrômetria de massas com fonte de ionização Electrospray e analisador Ion-trap
<b>UPLC-ESI-TQ-MS</b>	Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência acoplada com espectrômetro de massas com fonte de ionização Electrospray e analisador de Triplo Qadrupolo
<b>US\$</b>	dolares americanos
<b>UV</b>	ultravioleta
<b>Vero</b>	nefrons de macaco africano verde
<b>v/v</b>	volume de soluto/volume de solução
<b>W</b>	oeste

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	14
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b>	15
2.1 Fitoterapia	15
2.2 <i>Morinda citrifolia</i>	16
2.2.1 Histórico, características e distribuição geográfica	16
2.2.2 Composição química	17
2.2.3 Atividades biológicas da <i>M. citrifolia</i> e de seus compostos isolados	18
2.2.3.1 Atividade antibacteriana	19
2.2.3.2 Atividade antifúngica	19
2.2.3.3 Atividade antiviral	19
2.2.3.4 Atividade Leishmanicida	20
2.2.3.5 Atividade antihelmíntica	20
2.2.3.6 Atividade imunomodulatória	20
2.2.3.7 Atividade antiinflamatória	21
2.2.3.8 Atividade hipotensora	21
2.2.3.9 Atividade cicatrizante	22
2.2.3.10 Atividade antioxidante	22
2.2.3.11 Atividade na regeneração óssea e tratamento da dor articular	23
2.2.3.12 Atividade antineoplásica	23
2.2.3.13 Atividade antidiabética	25
2.2.3.14 Atividade para melhorar a memória	25
2.2.3.15 Atividade ansiolítica e sedativa	26
2.2.3.16 Atividade analgésica	26
2.2.3.17 Atividade anti-úlceras gástrica e esofagite	27
2.2.3.18 Atividade antiobesidade	27
2.3 <i>M. citrifolia</i> na Oftalmologia	28
<b>3 OBJETIVOS</b>	29
3.1 Geral	
3.2 Específicos	
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b>	29
4.1 Comitê de Ética	
4.2 Coleta e obtenção da matéria seca de frutos de <i>Morinda citrifolia</i> var	

4.3 Obtenção do extrato bruto dos frutos de <i>M. citrifolia</i>	30
4.4 Partição Líquido/Líquido e identificação dos compostos	
4.5 Animais	31
4.6 Grupos experimentais	32
4.7 Protocolos de Avaliação	
4.7.1 Avaliação Clínica	
4.8 Análise Estatística	
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	33
<b>6 CONCLUSÕES</b>	42
REFERÊNCIAS	43

## 1 INTRODUÇÃO

*Morinda citrifolia*, ou noni, é uma planta nativa do sudoeste da Ásia (Indonésia) e Austrália, sendo encontrada também nos trópicos. Pertence à família *Rubiaceae*, subfamília *Rubioideae*, gênero *Morinda*. A árvore pode ter até 6 metros de altura com suas folhas contendo cerca de 10-30 centímetros, formato oval, cor verde escura e aspecto brilhoso e seus frutos são ovoides, contendo um odor desagradável quando maduros. Todas as partes da planta, incluindo as folhas, flores, frutos, sementes, raízes e tronco, são utilizados de forma terapêutica popular para tratamento de diversas doenças como artrite, constipações, febre, fraturas, úlceras gástricas, hipertensão, indigestão, problemas respiratórios, cicatrização de feridas e inflamações oculares (SOLOMON, 1999; NAYAK; SANDIFORD; MAXWELL, 2009; TORRES et al., 2017; ALMEIDA et al., 2019).

Diversos estudos tem comprovado alguns destes usos populares como efeito cicatrizante em ferimentos externos (NAYAK; SANDIFORD; MAXWELL, 2009), imunomodulatório (NAYAK; MENGI, 2010; PRATAP et al., 2018), bactericida (ELKINS, 1998; SCHAFER et al., 2008; CANDIDA et al., 2014), leshimanicida (ALMEIDA-SOUZA, 2016a; ALMEIDA-SOUZA, 2016b; ALMEIDA-SOUZA, 2016c), antiviral (KAMATA et al., 2006; RATNOGLIK et al., 2014), anti-inflamatório (SERAFINI et al., 2011; NUALSANIT et al., 2012), hipotensor (WIGATI et al., 2017), dentre outros (WANG et al., 2002; TORRES et al., 2017; ALMEIDA et al., 2019).

Mais de 160 compostos fitoquímicos presentes no noni já foram identificados na literatura, incluindo esteroides, fenóis, terpenoides, alcaloides, resinas, carboidratos, flavonoides, antraquinonas, saponinas, proteínas, lipídeos, gorduras, componentes ácidos, etc (WANG et al., 2002; SERAFINI et al., 2011; NAGALINGAM et al., 2012). Dentre estes compostos, os flavonoides, presentes nas folhas e frutos do noni, possuem variadas ações biológicas e farmacológicas incluindo efeito antialérgico e anti-inflamatório (YAMAMOTO; GAYNOR, 2001), antimicrobiano (CUSHNIE; LAMB, 2011) e hipotensor (SIASOS et al., 2013).

Na oftalmologia, em ensaios clínicos com pessoas voluntárias o uso de *M. citrifolia* processada mostrou efeitos positivos no tratamento da degeneração macular, aumentando ou normalizando o fluxo dos vasos sanguíneos oculares e no aprimoramento celular, promovendo melhor absorção de nutrientes e transferência de moléculas pelos vasos sanguíneos e tecidos (JENSEN, 2003). O mesmo autor relata que os ingredientes ativos desta

planta, com suas propriedades antibacterianas são úteis no combate a *Pseudomonas*, infecções conjuntivais e à deficiência visual.

Em outro estudo realizado também em humanos, o noni promoveu inibição da anidrase carbônica, causando diminuição da pressão intraocular, demonstrando que pode ser utilizada no tratamento do glaucoma, além de doenças como convulsões, epilepsia, paralisia, cálculo renal e doença da altitude. Além disso, a administração de suco de noni em cobaias com retinopatia diabética demonstrou diminuição da proliferação de novos vasos sanguíneos na retina e diminuição do extravasamento dos vasos sanguíneos na retina ou na área macular. O suco de noni também demonstrou resultados positivos no tratamento da catarata e de alergias e outras irritações oculares (PALU et al., 2008a).

A oftalmologia veterinária tem se desenvolvido muito nos últimos anos em um cenário em que os tutores de animais de companhia buscam por mais qualidade nos atendimentos e onde os avanços diagnósticos permitem a identificação das mais variadas afecções e de maneira mais precoce. Apesar disso, há a busca pela redução dos efeitos colaterais provocados pelos medicamentos alopáticos oftálmicos, diminuição dos custos financeiros e combate a resistência dos patógenos aos fármacos existentes. Sabe-se que o noni demonstrou atividade contra a degeneração macular, retinopatia diabética, catarata e alergias oculares, mas desconhecem-se os efeitos gerais em olhos normais e não existem relatos do seu uso na oftalmologia veterinária.

Considerando as potencialidades do uso ocular de *M. citrifolia*, estudar o seu uso na oftalmologia veterinária, bem como identificar seus compostos bioativos é justificável, visto que não existem relatos nesta área. Além disso, ainda são poucas as opções de medicamentos veterinários específicos para a oftalmologia disponíveis no mercado, então a criação de um medicamento oftálmico a base de *M. citrifolia* seria desejável.

## REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Fitoterapia

O uso de plantas medicinais para o tratamento de enfermidades é uma das formas mais antigas de terapia e é chamado de Fitoterapia, do grego *therapeia* que significa tratamento e *phyton*, vegetal. Descoberta pelo homem pré-histórico que aprendeu observando os animais distinguirem plantas comestíveis de plantas medicinais (OZAKI & DUARTE, 2006; GUEDES et al., 2016).

É possível ainda a extração e isolamento dos princípios ativos das plantas e o que marcou o início deste processo foi o isolamento da morfina da planta *Papaver somniferum* em

1804 pelo farmacêutico alemão Friedrich Sertürner. Assim, a fitoterapia pode ser utilizada para substituir um medicamento alopático ou como coadjuvante no tratamento (OZAKI & DUARTE, 2006; TORRES et al., 2016).

Em alguns países, como por exemplo a África, 80% da população depende do uso da fitoterapia, devido ao seu baixo custo em relação aos fármacos sintéticos. O mercado mundial de fitoterápicos é de US\$ 43 bilhões por ano e, no Brasil, estes representam 6,7% do mercado total de medicamentos veterinários (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

Muitas plantas utilizadas de forma medicinal apresentam substâncias que podem causar efeitos adversos ou tóxicos, sendo imprescindível o controle de qualidade rigoroso em todas as etapas de desenvolvimento do fitoterápico, desde o cultivo da planta até a distribuição do medicamento à população. A regulação e fiscalização dos medicamentos fitoterápicos no Brasil é feita pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que avalia a eficácia e segurança do uso destes medicamentos (BRASIL ANVISA, 2018).

A utilização da fitoterapia vem crescendo nos últimos anos, visto que os donos de animais de companhia estão cada vez mais exigentes, optando pelo melhor tratamento para o seu animal. Além disso, há a busca pela redução dos efeitos colaterais provocados pelos medicamentos alopáticos, diminuição dos custos financeiros e combate a resistência dos patógenos aos fármacos existentes. Desta forma, a fitoterapia busca utilizar novas substâncias no qual o organismo ainda não teve contato (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

## 2.2 *Morinda citrifolia*

### 2.2.1 Histórico, características e distribuição geográfica

*Morinda citrifolia*, popularmente conhecida como Noni, apelido dado pelos imigrantes da Polinésia há 2000 anos quando chegaram na ilha do Havaí (WANG et al., 2002), tem este nome científico originalmente derivado das duas palavras latinas '*morus*' que vem de amoreira e '*indicus*' que se refere a palavra índio. É também chamada de amoreira indiana ou nuna na Índia, mengkudu na Malásia, nhaut no sudeste da Ásia, enquanto que no Caribe ela é conhecida por arbusto analgésico ou fruta de queijo. Pertence à família *Rubiaceae* e a subfamília *Rubioideae* (ABOU ASSI et al., 2017).

Existem dois tipos distintos de variedade de *Morinda citrifolia*: *M. citrifolia* var. *Morinda* e *M. citrifolia* var. *bracteata*, sendo *M. citrifolia* var. *Morinda* a mais comum de ser encontrada e a que possui maior importância socioeconômica. Morfológicamente é uma planta que possui folhas largas de formato lanceolado, caule reto e frutos sincárpicos, ovais e carnudos, com casca dura e áspera e cor verde claro em seu estágio inicial de maturação,

tornando-se macios e de cor branco-amarelados quando maduros. O fruto pode medir por volta de 5 a 10cm em comprimento e 3 a 6cm em largura, apesar de autores já terem relatado um fruto de noni de até 14cm em comprimento e 8cm em diâmetro (NELSON, 2005). O fruto do noni contém pequenos brotos marrom-avermelhados, cada um contendo quatro sementes, podendo conter até 260 sementes por fruto (MOTSHAKERI & GHAZALI, 2015) e é conhecido por ter um odor desagradável quando chega a um estágio avançado de amadurecimento (ALMEIDA et al., 2019).

Esta planta tem origem no sudeste da Ásia e Austrália, tendo se espalhado pelo Pacífico a partir da colonização das novas terras daquela região pelos Polinésios, chegando na Europa, aonde foi catalogada pelo botânico suíço Carl Linnaeus por volta de 1760. Porém, apenas nos anos 1980 que o Noni ficou mundialmente reconhecido, quando pesquisadores de diversos países começaram a investigar seus constituintes químicos. No ano de 2005, a popularidade do noni tornou-se global e a planta hoje em dia pode ser encontrada do leste da Polinésia até a Índia, no Caribe, México e América do Sul. É uma planta que se propaga facilmente através das suas sementes e as mudas germinam quase espontaneamente devido principalmente à ação do vento, sendo uma planta resiliente, adaptada para suportar condições climáticas e de solo severas, podendo ser encontrada em áreas costeiras, dentro de florestas ou até mesmo a 215 metros de altitude (NELSON, 2006; ALMEIDA et al., 2019).

### 2.2.2 Composição química

Mais de 200 compostos fitoquímicos com propriedades bioativas já foram identificados e isolados de diferentes partes do noni (INADA et al., 2017). Porém, é importante mencionar que a composição bioquímica destes compostos difere de acordo com a estrutura da planta, o local de origem e o período de colheita (DENG et al., 2010). Testes para determinar a composição nutricional da planta mostram que o fruto maduro é composto por 90% água e 10% matéria seca. Esta matéria seca consiste em sólidos solúveis no qual 5% são açúcares (frutose e glicose), 1,3% sacarose e o restante, proteína e fibras dietéticas (MOTSHAERI & GHAZALI, 2015).

Outras classes de compostos bioquímicos ativos em *M. citrifolia* são os ácidos, álcoois, fenóis, sacarídeos, antraquinonas, carotenoides, ésteres, triterpenos, flavonoides, glicosídeos, lactonas, iridoides, cetonas, lignanas, nucleosídeos, esteróis e outros (ABOU ASSI et al., 2017). Os compostos fenólicos, como as antraquinonas, são os principais bioativos presentes no noni (ALMEIDA et al., 2019). O damnacantal, uma das antraquinonas identificadas na planta, possui uma importância biológica significativa, como agente anti

neoplásico (KIATHEVEST et al., 2009), potente inibidor de tirosinas quinases, incluindo a C-Metionina, identificada como um potencial alvo terapêutico para o tratamento do carcinoma hepatocelular (GARCIA-VILAS et al., 2015). WANG et al. (2016) identificou outras antraquinonas além do damnacantal, como a escopoletina e mais três derivados da cumarina, na casca da *M. citrifolia*. O potencial biológico destes compostos foi testado e identificou-se atividade antiviral, citotóxica e bactericida.

Outro alcaloide encontrado em *M. citrifolia* é a proxeronina, precursor da xeronina, responsável por promover efeitos benéficos à saúde, como na hipertensão, depressão e cólica menstrual (ALMEIDA et al., 2019). O principal cumarínico encontrado nesta planta é a escopoletina, conhecida por promover ação analgésica, controlar o nível de serotonina no corpo, regular a pressão sanguínea e ação anti-inflamatória (LEVAND & LARSON, 1979; NELSON et al., 2006).

Cinco glicosídeos flavonoides foram isolados de folhas de noni, incluindo a quercetina, que possui ação antioxidante comprovada (SANG et al., 2001). Foi reportado que os níveis dessas substâncias variam conforme a localização na planta. (SINGH & SINGH, 2013). Além de ação antioxidante, os flavonoides possuem também efeito antialérgico e anti-inflamatório (YAMAMOTO; GAYNOR, 2001), antibiótico (CUSHNIE; LAMB, 2011) e hipotensor (SIASOS et al., 2013).

### 2.2.3 Atividades biológicas da *M. citrifolia* e de seus compostos isolados

Um dos fatores responsáveis pela disseminação do noni pelo mundo foi a variedade de aplicação de suas diferentes estruturas vegetais para diversos fins. Suas raízes, flores, caule, frutas e folhas são tradicionalmente utilizados por diversas culturas do leste asiático para o tratamento terapêutico de diversas doenças como artrite, câncer, dores de cabeça, queimaduras, febre, problemas de pele, dores de estômago, gengivite e constipação (RODRIGUES et al., 2017; ALMEIDA, 2019).

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* foram realizados nos últimos anos, buscando demonstrar o potencial biológico de *M. citrifolia* e/ou seus compostos isolados e, assim, comprovar estes usos populares (ABOU ASSI et al., 2017; TORRES et al., 2017; ALMEIDA, 2019).

### 2.2.3.1 Atividade antibacteriana

Compostos como acubina (um iridóide) e pentacetil-B-D-glicopiranosose identificados no fruto de noni exibiram ação antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* e *Staphylococcus aureus* (ELKINS, 1998).

Em outro estudo, bezerros foram alimentados com purê de fruto de noni foi observada ação antibacteriana contra *E. coli*, mostrando o potencial uso da fruta em sistemas de produção aonde o uso de antibióticos é restrito (SCHAFER et al., 2008). Também foi observada ação *in vitro* contra *E. coli* e *S. aureus* do extrato etanólico de fruto de noni (CANDIDA et al., 2014).

### 2.2.3.2 Atividade antifúngica

SUNDER et al. (2012) revelaram que o noni possui ação contra candidíase devido a alguns componentes bioquímicos solúveis em água, como os terpenóides, que afetam o metabolismo da *Candida albicans*. Este mesmo potencial foi demonstrado por JAINKITTIVONG, BUTSARAKAMRUHA E LANGLAIS (2009) cujo extrato liofilizado de suco de *M. citrifolia* promoveu efeito inibitório contra a *C. albicans*, impedindo o seu crescimento em 50mg/ml de extrato.

Outro estudo promoveu a extração de componentes bioativos do noni com três solventes (metanol, acetato de etila e hexano). Dentre os solventes, o metanol e o acetato de etila mostraram atividade antifúngica *in vitro* contra *C. albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Penicillium sp.*, *Fusarium sp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.* e *Aspergillus flavus* (JAYARAMAN et al., 2008).

### 2.2.3.3 Atividade antiviral

Um estudo investigou 504 moléculas bioativas e identificou o damnacantal, um componente do fruto do noni, que possui ação inibidora da apoptose celular induzida pela proteína viral R, que causa o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1). Porém, o mecanismo molecular exato que aciona a patogênese causada pela R ainda é desconhecido, sendo necessário novos estudos para avaliar como o consumo de suco de noni por humanos pode ser benéfico no combate ao HIV e de outras doenças que tem apoptose e ciclo celular desregulados (KAMATA et al., 2006).

Outro estudo *in vitro* envolvendo cultura de células infectadas com o vírus da hepatite C mostrou que o extrato metanólico de folhas de *M. citrifolia* na concentração de 30 µg/mL e suas frações acetato e hexânica possuem ação antiviral (RATNOGLIK et al., 2014).

Duas antraquinonas extraídas da casca da árvore da *M. citrifolia* demonstraram atividade contra o vírus H1N1 (Influenza A) com valores de concentrações-inibitórias-50% de 66,1 e 10,5 nM. Uma destas antraquinonas também demonstrou atividade contra o vírus H3N2 (subtipo do virus Influenza A) com um valor de concentração-inibitória-50% de 11.5 nM (WANG et al., 2016).

#### 2.2.3.4 Atividade Leishmanicida

Também foi detectado efeito leishmanicida, demonstrado por ALMEIDA-SOUZA et al. (2006) que avaliou a ação in vitro do extrato de fruto de noni (em concentrações de até 2 µg/mL) em promastigotas de *Leishmania infantum* que levou a mudanças ultra estruturais nestas células incluindo vacuolização citoplasmática, inclusão lipídica, aumento da atividade de exocitose, vesículas do tipo autofagossomo, perda da integridade celular e por fim, na destruição do parasita.

A ação leishmanicida desta planta também foi demonstrada em um estudo in vivo com ratos BALB/c infectados por *L. amazonensis* que foram tratados com extrato bruto de *M. citrifolia*, resultando em um controle efetivo das lesões causadas pela infecção (MONDEGO-OLIVEIRA et al., 2015).

#### 2.2.3.5 Atividade antihelmíntica

BRITO et al. (2009) demonstraram que o extrato aquoso e etanólico do fruto de *M. citrifolia*, nas concentrações de 50,1mg/ml e 24,6mg/ml respectivamente, administrados por via oral durante três dias para galinhas naturalmente infectadas por *Ascaridia galli* demonstraram ação anti-helmíntica, com taxa de mortalidade parasitária observada na necrópsia de 27,08% para o extrato aquoso e 66,67% para o extrato etanólico. Outro estudo utilizando estes mesmos extratos do fruto de *M. citrifolia* mostrou atividade antihelmíntica contra o nematódeo *Heterakis gallinarum* (BRITO & FERNANDES, 2013).

#### 2.2.3.6 Atividade imunomodulatória

Em relação à atividade imunomodulatória, um estudo in vitro demonstrou que o suco de noni do Tahiti (TNJ) e o suco de fruto concentrado (concentração desconhecida) demonstrou efeito imunomodulatório ao ativar o receptor canabinóide 2 e inibir o receptor canabinóide 1 de maneira dose-dependente. Os mesmos autores realizaram um estudo in vivo que demonstrou que camundongos que receberam TNJ via oral por 16 dias apresentaram

níveis reduzidos de interleucina 4 e um aumento de interferon gama, demonstrando que o noni tem a capacidade de modular o sistema imunológico (PALU et al., 2008b).

Outro estudo mostrou que o suco da fruta de noni resultou na proliferação de linfócitos na produção de interleucina-2 e interferon- $\gamma$  em ratos, melhorando as funções imunológicas e suprimindo os fatores de transcrição da sinalização pró-inflamatória (PRATAP et al., 2018). Ambos os extratos hidroalcoólicos e aquoso do fruto de noni promoveram aumento da proliferação de esplenócitos e estimulou a atividade de linfócitos B e T in vitro (NAYAK & MENGI, 2010).

#### 2.2.3.7 Atividade antiinflamatória

A *M. citrifolia* também apresenta efeito antiinflamatório, como foi observado em um estudo em que o suco do fruto de noni promoveu redução do edema de pata de ratos e este resultado encontrado foi superior ao apresentado por medicamentos antiinflamatórios não esteroidais, como ácido acetilsalicílico, indometacina e celecoxib, sem efeitos colaterais (SU et al., 2001).

Este mesmo efeito foi encontrado em outro estudo in vitro e in vivo com extrato de noni e seu composto isolado damnacantal. Neste estudo, além de reduzir o edema em patas de rato e camundongos, o noni regulou a atividade de fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) induzida por lipopolissacarídeos e o damnacantal suprimiu a produção de citocinas pró-inflamatórias, *cox2* e sintase de óxido nítrico (NUALSANIT et al., 2011). O extrato aquoso de folhas de noni tem um potencial anti-inflamatório, capaz de reduzir significativamente a migração leucocitária e ser utilizado como uma alternativa em situações relacionadas a dor e inflamação (SERAFINI et al., 2011).

#### 2.2.3.8 Atividade hipotensora

*M. citrifolia* apresenta efeito hipotensor, como foi demonstrado por GILANI et al. (2010) que avaliou o efeito do extrato aquoso de raízes de *M. citrifolia* em cultura de células isoladas de jejuno de coelho, aorta de coelho e camundongo e átrio de porquinho da Índia. Foi encontrado alta atividade vasodilatadora e efeito espasmolítico no jejuno de coelho e átrio direito de porquinho da Índia, promovido pelo extrato de noni.

MURATA et al. (2014) administrou extrato aquoso etanólico de fruto de noni para coelhos e ratos e detectou que o ácido asperulosídico presente nesse extrato contribuiu para a atividade fibrinolítica e inibição da agregação eritrocitária induzida por brometo de hexadimetrina e contribuiu para a atividade da trombina. Estes resultados sugerem que o fruto

de noni possui potencial de melhorar o fluxo sanguíneo, contribuindo para a hipertensão, dislipidemia e diabetes.

Em outro estudo, a combinação da rutina e escopoletina, encontrados respectivamente nas folhas e frutos do noni promoveram uma redução significativa da pressão arterial em ratos hipertensivos (previamente induzidos por dexametasona), com uma redução média da pressão sistólica e diastólica em mais de 25% da população de cobaias utilizadas (WIGATI et al., 2017).

#### 2.2.3.9 Atividade cicatrizante

O noni também é utilizado na Polinésia por curandeiros para o tratamento de cortes, contusões e feridas e este efeito foi comprovado em um estudo utilizando suco fresco de folhas de noni, extrato etanólico de folhas de noni (NLEE) e suas frações metanólica (MFEE) e hexânica (HFEE) em receptores PDGF e A2a in vitro e via tópica em camundongos. Foi visualizado que o NLEE, HFEE e MFEE mostraram intensa afinidade pelos receptores A2A e o MFEE aumentou significativamente o fechamento da ferida e reduziu pela metade o tempo de fechamento da ferida em camundongos (PALU et al., 2010).

O extrato etanólico de folhas de noni foi administrado em ratos na dose de 150mg/kg/dia para avaliar sua atividade cicatrizante pela taxa de contração da ferida, tempo até a completa epitelização, peso do tecido de granulação e conteúdo de hidroxiprolina. Foi encontrado que os animais testados apresentaram uma redução de 71% da área da ferida em relação ao grupo controle (57%) e o peso do tecido de granulação e conteúdo de hidroxiprolina no espaço morto das feridas também aumentou significativamente nos animais testados em relação ao grupo controle ( $P < 0,002$ ) (NAYAK, 2007).

Outro estudo testou pastas de folhas de *M. citrifolia* a base de etanol nas concentrações de 2,5%, 5%, 10% e 20% na cicatrização de lesões intraorais em ratos Wistar. Foi encontrado que o grupo de ratos tratados com as pastas de *M. citrifolia* apresentaram melhor fechamento das feridas ( $p < 0,05$ ) em relação ao grupo controle, porém não mostrou resultado significativo na contagem de células fibroblastos durante a fase de remodelação da ferida (SABIRIN & YUSLIANTI, 2016).

#### 2.2.3.10 Atividade antioxidante

*M. citrifolia* possui excelente efeito antioxidante, com o suco do seu fruto contendo efeito anti-oxidante 2,8 vezes maior que a vitamina C e 1,4 vezes maior que a droga picnogenol (ALMEIDA, 2019). Outro estudo utilizando o extrato aquoso das folhas do noni

por via oral durante quatro semanas demonstrou melhora na performance física em um modelo animal, efeito superior ao extrato do fruto da mesma planta e extrato padronizado de chá verde utilizados como grupo controle neste ensaio. A atividade antioxidante dos compostos escopoletina e epicatequeno do extrato em questão aumentou progressivamente o tempo de exaustão três vezes mais que o extrato do grupo controle. Estes resultados mostram que o noni pode ser uma interessante medida para melhorar a performance mental e física de atletas e de mulheres na menopausa (SHALAN, MUSTAPHA & MOHAMED, 2016).

CARAMEL et al. (2015) relatam que as propriedades antioxidantes do suco do fruto de noni em humanos envolve redução da acidose tecidual, do balanço ácido-básico, melhora a atividade mitocondrial, aumenta a oxigenação tecidual e melhora o metabolismo do corpo como um todo. Em fumantes, a ingestão de suco de noni reduziu as quantidades de ânion superóxido e lipídeo hidro peróxido do plasma sanguíneo, demonstrando importante atividade antioxidante (WANG et al., 2009).

#### 2.2.3.11 Atividade na regeneração óssea e tratamento da dor articular

O extrato aquoso de folhas de noni foi administrado por via oral na dose de 300mg/kg em ratas ovariectomizadas (deficientes em estrógeno) durante quatro meses. Foi observado aumento de biomarcadores da regeneração óssea e redução da expressão de biomarcadores da inflamação de mRNA (interleucina-6, fator de necrose tumoral- $\alpha$ , fator nuclear NF- $\kappa$ B e ativador de receptores do ligante NF- $\kappa$ B) nos ratos. Os autores deste estudo relatam que as catequinas presentes no extrato foram os componentes bioativos mais relevantes no processo de regeneração óssea e relatam que este extrato é um potente indicador benéfico no tratamento da osteoporose em mulheres de idade avançada na menopausa (SHALAN et al., 2017).

Em relação à dor articular, um estudo avaliou a eficácia do suco de noni durante 90 dias em pacientes com osteoartrite, demonstrando uma melhora nos sintomas e na qualidade de vida desses pacientes com uma redução de até 23,7% na frequência de dor intensa e redução de 16,4% na intensidade da dor causada pela doença (WANG et al., 2011). SARASWATHI et al. (2012) relatam que a atividade anti-artrítica do noni está ligada a presença de flavonoides e fenóis em sua composição química.

#### 2.2.3.12 Atividade antineoplásica

Vários compostos químicos de *M. citrifolia* vem sendo relatados na literatura por possuírem ação antineoplásica. Foi descoberto que um destes compostos, o damnacantal

aumenta a apoptose de linhagens de células do câncer coloretal humano (NUALSANIT et al., 2012). A alizarina bloqueia a circulação sanguínea para tumores malignos, enquanto que o limoneno previne os cânceres de mama, fígado e pulmão estimulando a glândula timo a secretar mais células T que conseguem destruir células do carcinoma. O ácido ursólico inibe o crescimento de células cancerígenas e induz apoptose através da modulação do sistema imunológico do corpo (LV et al., 2011).

Foi demonstrado em murinos que o extrato etanólico de folhas de noni agem nas células tumorais e no percurso envolvendo a resposta imune através da supressão do marcador inflamatório ciclooxigenase 2 (COX2) e no aumento do gene supressor tumoral (LIM et al., 2016). O efeito antiproliferativo do extrato metanólico de fruto de noni foi demonstrado em néfrons de hamsters filhotes (BHK), néfrons de macaco africano verde (Vero), células epiteliais humanas tipo 2 (Hep2), células de adenocarcinoma mamário humano (MCF7) e neuroblastoma (TORRES et al., 2017). Foi demonstrada atividade antiproliferativa em células B16-F10 de melanoma após o uso do extrato etanólico (CANDIDA et al., 2014). Um estudo utilizando o suco de noni do Tahiti demonstrou redução significativa da massa e volume tumoral em ratos (CLAFSHENKEL et al., 2012).

Em outra pesquisa, foi descoberto que o damnacantal extraído e isolado das raízes de noni demonstrou potencial significativo para inibir o crescimento de linhagens de células cancerígenas de maneira dose- e tempo-dependente com declínio da expressão gênica da proteína ciclina D1 (SUKAMPORN et al., 2016).

O uso do noni como adjuvante ao tratamento quimioterápico tem sido descrito na literatura com resultados satisfatórios. TASKIN et al. (2009) cultivaram o suco de noni (da marca comercial Alnoni) em células de camundongos fêmeas BALB/c para avaliar sua eficácia contra o tumor ascítico de Ehrlich. Este suco de noni foi cultivado em diferentes concentrações combinadas com doxorrubicina, um agente quimioterápico. O resultado encontrado foi uma redução de 50% do diâmetro do tecido tumoral dos camundongos tratados em relação ao grupo controle (tratado apenas com NaCl 0,9%). O autor relata que o efeito anti crescimento encontrado foi causado pela indução de apoptose de células tumorais, comprovada pela elevação da citoqueratina 18 clivada por caspase no soro dos grupos tratados. Desta forma, o suco de noni mostrou-se um agente promissor no tratamento do câncer de mama, isoladamente ou em combinação com doxorrubicina.

Outro estudo semelhante a este avaliou a eficácia do suco de noni (NJ) e noni dourado divino (DNG) contra o Carcinoma ascítico de Ehrlich em ratos. Foi administrado 0,35ml/rato de NJ e DNG via oral uma vez ao dia durante 14 dias e meia hora antes da administração,

cada animal recebeu uma dose única de cisplatina. O resultado encontrado foi que o NJ e DNG diminuíram o volume do tumor, contagem de células viáveis e peso corporal, e aumentou o tempo médio de sobrevivência e o percentual no tempo de vida. Os autores relatam que o resultado encontrado foi devido às propriedades antioxidantes e anti-angiogênicas do NJ e DNJ e conclui que o consumo destes fitoterápicos pode ser um suplemento benéfico na quimioterapia com cisplastina, elevando sua atividade antitumoral e reduzindo possíveis efeitos tóxicos da droga (ALI et al., 2018).

#### 2.2.3.13 Atividade antidiabética

Um suco de noni comercial da Índia foi administrado via oral para ratas fêmea Wistar diabéticas (induzidas quimicamente por dexametasona) a uma dose de 1,8 e 3,6ml/kg por 10 dias. O nível de glicose no sangue reduziu significativamente comparando com o grupo controle. Na dose mais alta (3,6ml/kg duas vezes ao dia) o suco de noni teve resultado melhor que a rosiglitazona, mas causou dano hepático nos animais (PURANIK et al., 2013).

Outro estudo demonstrou o potencial hipoglicêmico do suco de noni fermentado em ratos diabéticos divididos em quatro grupos: controle (não diabéticos), diabetes experimental (induzida pela administração da estreptozotocina), diabetes padrão (induzida pela administração de glibenclamida) e diabetes não tratada, que receberam o suco de fruto de noni (NFJ) na dose de 2ml/kg de peso vivo duas vezes ao dia. Como resultado, detectaram uma queda significativa do nível de glicose no sangue seguida de perda de massa corporal após 20 dias em ambos grupos tratados. Foi visto também que o grupo diabético não tratado demonstrou degeneração de gordura significativa do tecido hepático e os outros grupos não demonstraram lesão hepática na análise histológica, confirmando o potencial do NFJ como alimento com propriedades hipoglicêmicas (NAYAK et al., 2011).

O potencial hipoglicêmico do noni também foi comprovado em outro estudo por ALGENSTAEDT et al. (2018) que encontraram uma redução do nível de glicose no sangue e menor redução em pacientes hiperglicêmicos que ingeriram diariamente NFJ por 8 semanas (20 pacientes com diabetes tipo 2). Foi concluído que o NFJ pode servir como um complemento à dieta dos pacientes diabéticos, tendo em vista seu potencial para regular níveis elevados de açúcar no sangue.

#### 2.2.3.14 Atividade para melhorar a memória

Foi realizado um estudo em ratos com a memória comprometida, induzidos por escopolamina, sugeriu que o fruto seco de *M. citrifolia* indiana pode ser útil em aprimorar a

memória em uma concentração de 400 µg/ml. Foi visto que o extrato etanólico da fruta e a sua fração acetato de etila haviam em sua composição química rutina, escopoletina e quercetina, enquanto a fração clorofórmio tinha rutina e escopoletina, ambas apresentando efeito positivo, e a fração butanol que tinha apenas rutina e não apresentou nenhum efeito. O autor comenta que o mecanismo de ação do extrato provavelmente foi inibindo a atividade acetilcolinesterásica e, assim, melhorando a circulação do cérebro. Porém, outros estudos são necessários para determinar precisamente esta ação positiva na memória (PACHAURI et al., 2012).

#### 2.2.3.15 Atividade ansiolítica e sedativa

O efeito ansiolítico e sedativo do noni foi primeiramente revelado por DENG et al. (2007). Neste estudo, o extrato metanólico do fruto congelado de noni na concentração de 100 µg/ml mostrou afinidade aos receptores do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA<sub>A</sub>), provavelmente devido a presença de um ligante competitivo agonista do receptor de GABA<sub>A</sub>.

Este efeito ansiolítico e sedativo posteriormente foi visto em um novo estudo que utilizou um suco de fruto de noni comercial na dose de 10ml/kg/dia em ratos machos, promovendo proteção cerebral contra o comprometimento induzido pelo estresse da função cognitiva. O autor relata que este efeito benéfico pode ser parcialmente mediado pela melhora na angiogênese induzida pelo noni (MUTO et al., 2010).

O efeito antidopaminérgico do noni também foi demonstrado por PANDY et al. (2012) que administraram extrato metanólico de frutos de noni não maduros e secos nas doses orais de 1, 3, 5 e 10g/kg para ratos albinos suíços. Porém, mais estudos são necessários para isolar e caracterizar os compostos responsáveis por distúrbios anti-psiquiátricos.

#### 2.2.3.16 Atividade analgésica

O efeito analgésico do suco do fruto de noni foi reportado por WANG et al. (2012) utilizando o teste da placa quente em ratos que toleraram mais a dor após serem alimentados com suco de fruto de noni a 10% ou 20%.

Em outro estudo que utilizou o método da ação antagonista da naloxona e o teste de contorção, além do teste da placa quente, para testar a atividade analgésica do extrato aquoso de raiz de noni seca liofilizada na dose de 800mg/kg via intraperitoneal em camundongos também encontrou efeitos analgésicos e alterações comportamentais significativas (YOUNOS et al., 1990).

Uma solução de 10% de purê de noni concentrado adicionada à água de camundongos com artrite reduziu sua sensibilidade à dor em relação ao grupo controle que utilizou tramadol, um medicamento analgésico, demonstrando que o noni promove redução da dor causada pela artrite (BASAR et al., 2010).

#### 2.2.3.17 Atividade anti-úlceras gástrica e esofagite

O efeito anti-úlceras gástrica e esofagite de *M. citrifolia* foi reportado inicialmente por MAHATTANADUL et al. (2011). Neste estudo, o extrato aquoso de frutos secos e verdes de *M. citrifolia* foi administrado em ratos na dose de 0,63-2,5g/kg apresentando uma redução da formação de lesões gástricas agudas, bloqueando o refluxo esofágico e agindo como agente antissecretório similar a ranitidina e lansoprazol.

Esta atividade foi vista novamente em um estudo que utilizou 20 voluntários de idade entre 18 a 45 anos que receberam uma dose única do extrato aquoso de fruto de *M. citrifolia* contendo 22,15 +/- 0,11 µg/ml de escopoletina, após 30 minutos, os voluntários recebiam 1 tablete de 300mg de ranitidina e amostras de sangue foram coletadas por 12 horas. Como resultado foi visto que *M. citrifolia* agiu como um indutor de absorvência da ranitidina, provavelmente devido à presença da escopoletina que estimulou o receptor 5-HT4. O autor conclui que mais estudos utilizando pacientes com alterações gástricas específicas são recomendados para fornecer uma evidência mais forte deste potencial efeito da planta (NIMA et al., 2012).

#### 2.2.3.18 Atividade antiobesidade

*M. citrifolia* demonstrou efeito potencial na obesidade em um estudo in vivo com ratos obesos com síndrome metabólica que receberam o extrato aquoso de folhas de noni por via oral que resultou em diminuição da gordura abdominal e dos níveis de triacilglicéóis associados ao alto nível de adiponectina presente no tecido adiposo (IDA et al., 2017).

Em outro estudo, o noni demonstrou resultados positivos na redução da gordura fecal e no conteúdo de lipídeos no plasma sanguíneo, reduzindo os níveis de insulina e leptina em ratos tratados com uma dieta rica em gordura durante 9 semanas (JAMBOCUS et al., 2016).

PAK-DEK et al. (2008) realizaram um estudo in vitro com o extrato das folhas e dos frutos de noni e encontraram que ambos podem ser utilizados no controle do peso corporal, pois demonstraram efeito de inibição da lipoproteína lipase.

### 2.3 *M. citrifolia* na Oftalmologia

JENSEN et al. (2003) afirma que o uso de *M. citrifolia* provou ser vantajoso no tratamento de vários distúrbios oculares e seus ingredientes ativos possuem propriedades antibacterianas e são particularmente úteis no combate a *Pseudomonas*, infecções conjuntivais e à deficiência visual. Em seu estudo, foi utilizado um nutracêutico a base de *M. citrifolia*, que era administrado a cada 2 horas ou duas vezes ao dia. Foi encontrado que o noni inibiu, preveniu e reverteu a degeneração macular, aumentando e normalizando o fluxo dos vasos sanguíneos oculares, promovendo um fluxo natural de sangue pelos vasos sanguíneos desta região. Além disso, este promoveu aprimoramento celular, promovendo melhor absorção nutricional e transferências de moléculas para dentro e fora das células dos vasos sanguíneos e tecidos oculares.

Outro estudo realizado por PALU et al. (2008a) utilizaram *M. citrifolia* em diferentes composições e processada de diferentes formas com o objetivo de avaliar seu efeito no tratamento do glaucoma e da retinopatia diabética. Foi encontrado que o suco de noni mostrou inibição significativa da anidrase carbônica: na concentração de 1% mostrou inibição de 18%, enquanto a solução de 5% mostrou inibição de 75%. A solução de concentrado de noni a 1% mostrou inibição de 42% e a de 5% demonstrou inibição de 95%. A inibição da anidrase carbônica está implicada no tratamento de glaucoma, convulsões, epilepsia, paralisia, enjôo de altitude e prevenção de cálculos renais.

O mesmo autor administrou suco de noni em cobaias com retinopatia diabética, catarata, alergias oculares e outras irritações oculares e foi encontrado que as cobaias com retinopatia diabética tratadas com suco de noni demonstraram diminuição da proliferação de novos vasos sanguíneos na retina e diminuição do extravasamento dos vasos sanguíneos (hemorragia) na mesma retina ou na área macular. Além disso, foi observado que o consumo regular do suco de noni promoveu diminuição da hemorragia macular com o tempo. Como consequência, estas cobaias apresentaram melhora na visão embaçada, implicando na melhoria das cataratas existentes. Por fim, o suco de noni apresentou resultados positivos quando usado como colírio para alergias e outras irritações oculares.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

- Avaliar o potencial farmacológico do extrato bruto hidroetanólico de noni (*M. citrifolia*) e suas diferentes frações em olhos saudáveis de coelhos.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Identificação dos compostos químicos do extrato bruto e frações de *M. citrifolia*;
- Monitorar a evolução clínica de olhos de coelhos submetidos à administração oral de noni (*M. Citrifolia*);
- Identificar os principais efeitos colaterais do noni (*M. citrifolia*) em olhos.

### 4 MATERIAL E MÉTODOS

#### 4.1 Comitê de Ética

O projeto foi submetido à análise e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Estadual do Maranhão – UEMA sob o protocolo de número 046/2018.

#### 4.2 Coleta e obtenção da matéria seca dos frutos de *Morinda citrifolia* var

Para a obtenção do extrato foram coletados frutos de *M. citrifolia* (noni) em uma coleta única no início de Outubro de 2019, por volta das 10hs da manhã, na Fazenda Escola da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA) no Campus de São Luís – MA situada ao Sul de São Luís, Maranhão, Brasil, a 02°35.023' S, 44°12.551' W. Foram coletados frutos de cor esbranquiçada, polpa macia, casca bem fina e íntegra, ausentes de pragas e insetos, que foram levados para o Laboratório de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão, lavados com água destilada, secos com papel toalha descartável, cortados em rodela finas e colocados sobre jornal para secarem em temperatura ambiente durante vinte e três dias (PRISTA, ALVES & MORGADO, 1995). Em seguida, foram colocados em uma estufa de secagem a temperatura de 50°C por cinco dias. Depois foram macerados em um triturador forrageiro TRF 80 Trapp, pesados e acondicionados em sacos plásticos. Obteve-se no total 1,200kg de matéria seca.

#### 4.3 Obtenção do extrato hidroetanólico dos frutos de *Morinda citrifolia* var

A matéria seca foi extraída, imersa em Etanol 70%, por meio de percolação exaustiva. 1kg do pó foi intumescido com 1,5 litros de etanol 70% (v/v) durante 2 horas. Em seguida, o material foi transferido para o percolador (1kg de pó + 1,5 litros de EtOH 70). A vazão do solvente foi de 1,0-2,0 mL/min/Kg. O processo de extração durou dezoito dias. Após este processo, os líquidos extratores foram rotoevaporados sob pressão reduzida, em temperatura menor que 50°C. Posteriormente, os extratos foram liofilizados, por um tempo de 48 horas para remoção total de água. Parte do extrato foi armazenado em freezer e outra foi usado no preparo da partição líquido/líquido da fração acetato.

#### 4.4 Partição Líquido/Líquido e identificação dos compostos

O extrato hidroetanólico 70% (50g) foi dissolvido em água/metanol (7:3) e particionado com acetato de etila, em seguida as fases aquosa e acetato foram concentradas em evaporador rotativo e liofilizada para remoção de solventes (PRISTA, ALVES & MORGADO, 1995). O perfil químico do extrato bruto e fração foram analisados por HPLC-PDA (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detecção de Arranjo de Fotodiodo), no laboratório de Central Analítica da Química na UFMA.

O extrato foi analisado também por um sistema de HPLC analítico e semi-preparativo [Cromatografia Líquida acoplada com Detectores de Conjunto de Fotodiodos e Espalhamento de Luz (HPLC-DAD-ELSD, Jasco), um sistema de Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência com detector de conjunto de fotodiodos acoplada com um sistema de espectrometria de massas com fonte de ionização Electrospray e analisador Ion-trap (UPLC-DAD-ESI-IT-[MS]<sup>n</sup>) (perfil qualitativo, Thermo LTQ-XL) e um sistema de Cromatografia Líquida de Ultra Alta Eficiência acoplada com espectrômetro de massas com fonte de ionização Electrospray e analisador de Triplo Quadrupolo (UPLC-ESI-TQ-MS) (perfil quantitativo, Waters XEVO), realizados no Centro Analítico de Instrumentação da Universidade de São Paulo.

O extrato bruto de *M. citrifolia* foi analisado por HPLC (LC-20AD Shimadzu, cidade, estado abreviado se EUA, país) e uma coluna Phenomenex Luna C-18 (250 × 4,6 mm - 5 um). As fases móveis consistiram em água ultrapura contendo 0,1% de ácido fórmico (A) e metanol (B). O gradiente linear a seguir foi aplicado: 0 min, 5% de B; 1 a 60 minutos, 5 a 100% de B; 60 a 70 min, 100% de B com vazão de 1 mL / min. A LC (Cromatografia Líquida) foi acoplada a um espectrômetro de massa (Amazon Speed ETD, Bruker, MA, EUA)

equipado com ionização por electropulverização (ESI) e um analisador do tipo armadilha de íons (IT) no modo positivo, nas seguintes condições: tensão capilar em 4,5 kV, temperatura capilar de 325 ° C, fluxo de gás de arraste (N2) a 12 L / min e pressão do nebulizador de nitrogênio a 27 psi. O intervalo de aquisição foi de m / z 100–1000, com 2 ou mais eventos.

#### 4.5 Animais

Foram utilizados dezoito coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) brancos da raça Nova Zelândia, machos e fêmeas, jovens (até 180 dias de idade, pesando aproximadamente 4 Kg). O número amostral foi calculado com ajuda do software OpenEpi, aonde o N foi calculado (Tabela 1) com base no número de olhos utilizados no experimento, utilizando como critério os dados de pressão intraocular e desvio padrão encontrados por SILVA et al. (2015).

**Tabela 1:** Cálculo do número amostral (número de olhos) para comparar duas médias

<b>Dados de entrada</b>			
Intervalo de confiança (bilateral)	95%		
Poder	80%		
Razão do tamanho da amostra (Grupo2/Grupo 1)	1		
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Diferença*</b>
Média	10	9.5	0.5
Desvio padrão	0.41	0.41	
Variância	0.1681	0.1681	
Tamanho da amostra do grupo 1	11		
Tamanho da amostra do grupo 2	11		
Tamanho total da amostra	22		

\*Diferença entre as médias

Resultados do OpenEpi, Versão 3, calculadora de código aberto--SSMean

Os animais foram mantidos em ambiente ventilado, individualmente, em gaiolas limpas e higienizadas, com dieta à base de ração comercial e de água potável *ad libitum*. Permaneceram por um período mínimo de trinta dias para ambientação.

Como medidas preliminares, adotou-se exame oftálmico baseado nos testes dos reflexos, no teste lacrimal de Schirmer<sup>1</sup>, na biomicroscopia com lâmpada em fenda<sup>2</sup>, na gonioscopia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Teste de Schirmer – Ophthalmos, São Paulo, Brasil

<sup>2</sup> SL-450 – Nidek Co, Japan

em córneas previamente dessensibilizadas com proximetacaína a 0,5%<sup>4</sup>, na oftalmoscopia<sup>5</sup>, na tonometria de rebote<sup>6</sup> e no teste de tingimento pela fluoresceína sódica<sup>7</sup>. Foram selecionados aqueles pacientes com ausência de afecções oftálmicas e, portanto, considerados normais e sem doenças concomitantes.

#### 4.6 Grupos Experimentais

Foram constituídos 3 grupos, com 6 coelhos em cada baseado na administração por via oral das diferentes formulações do extrato e frações de *M. citrifolia* a cada 12 horas durante 1 semana por meio de uma seringa:

G1: Tratados com 300 mg/kg de extrato bruto de *M. citrifolia*;

G2: Tratados com 30 mg/kg de fração acetato do extrato de *M. citrifolia*;

G3: Tratados com 30 mg/kg de fração aquosa do extrato de *M. citrifolia*.

#### 4.7 Protocolos de Avaliação

##### 4.7.1 Avaliação Clínica

As avaliações foram conduzidas anteriormente ao tratamento e a cada 12 horas durante uma semana.

Foram avaliados parâmetros quanto ao blefarospasmo, à congestão, ao edema corneal, à quemose, à ulceração corneal, coloração e aspecto da íris, sinéquias, presença de fibrina ou de membranas na câmara anterior, *flare* clínico, e alterações vítreo-retinianas. Utilizou-se critério subjetivo quali-quantitativo, em escala de *Nihill*, leve, moderado e severo, empregado por ANDRADE, et al (2011).

Parâmetros quantitativos, tais como Pressão Intraocular (PIO), diâmetro pupilar e produção lacrimal, foram avaliados em cada um dos momentos.

#### 4.8 Análise Estatística

Medidas repetidas contínuas foram testadas com modelo de regressão linear de efeitos mistos (pressão intraocular, produção lacrimal e diâmetro pupilar). Medidas repetidas ordinais foram avaliadas com modelo de regressão logística ordinal de efeitos mistos (congestão ocular). Os resultados preditos pelos modelos foram plotados em gráficos para verificar a

---

<sup>3</sup> Koeppel Medium Diagnostic Lens 18mm – Ocular Instruments Inc., USA

<sup>4</sup> Anestalcon – Alcon Laboratórios do Brasil Ltda.

<sup>5</sup> OHC – 3.3 – Opto Eletrônica S.A., São Carlos, SP, Brasil

<sup>6</sup> TonoVet – Icare

<sup>7</sup> Fluoresceína strips - Ophthalmos, São Paulo, Brasil

ocorrência de interações entre grupo e tempo no caso de medidas quantitativas. A análise estatística foi realizada no programa Stata Versão 15. Para todas as avaliações, empregou-se valor de p com significância  $\leq 5\%$ , em intervalos de confiança de 95%.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após avaliação por HPLC-PDA do extrato de *M. citrifolia*, observou-se grande complexidade e diversidade na composição química da matriz, avaliada pelo número de picos eluídos ao longo da corrida cromatográfica (Figura 1). Com o auxílio do detector de arranjo de fotodiodos (PAD) acoplado ao sistema HPLC, pôde-se processar os dados e obter os cromatogramas em comprimentos de onda seletivos para uma determinada classe de metabólito secundário. O cromatograma obtido por HPLC-PDA mostra compostos com características relacionadas à presença de fenólicos, sendo a principal delas, os flavonoides e ácidos fenólicos. A verificação da presença de flavonoides e derivados de ácidos fenólicos foi constatada pela presença de espectros com bandas características dessas classes no extrato bruto e fração.

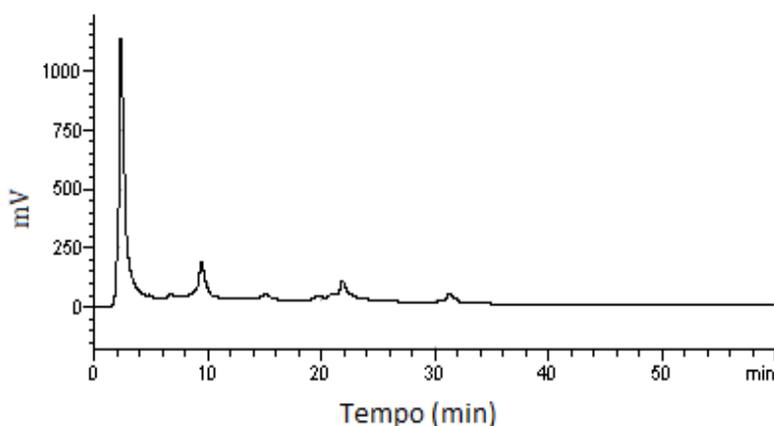


Figura 1: Perfil cromatográfico do extrato hidroetanólico dos frutos de *M. citrifolia*, com picos indicando a presença de compostos fenólicos (254nm)

A análise por HPLC-PDA do extrato bruto e fração acetato (Figura 2) demonstrou que a partição líquido/líquido com o extrato foi bastante eficiente, uma vez que concentrou os compostos fenólicos na fração (Figuras 3 e 4).

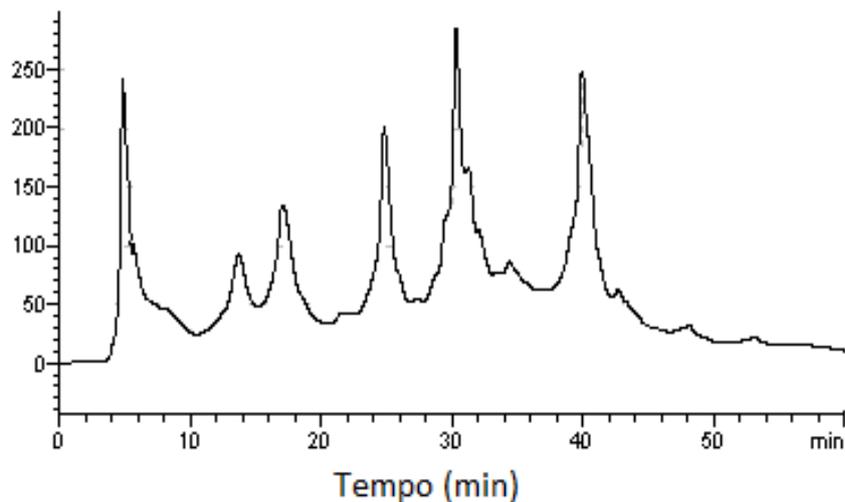


Figura 2: Cromatograma de amostra da fração acetato do extrato hidroetanólico de *M. citrifolia*, com picos indicando a presença de compostos fenólicos (254nm).

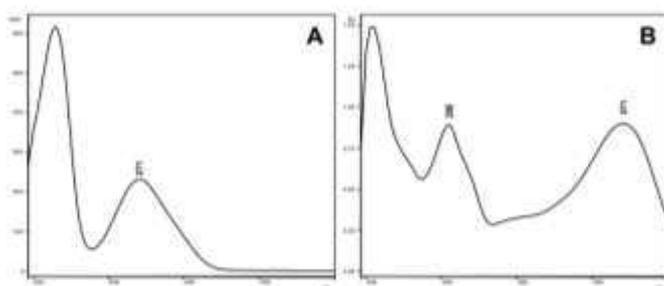


Figura 3: Espectros na região do UV para padrões de A) ácido gálico, B) quercetina.



Figura 4: Estrutura de um flavonol com sistema benzoil e cinamoil

A análise do extrato bruto de *M. citrifolia* por LC-ESI/MS (Cromatografia Líquida acoplada a Fonte de Ionização por Electrospray acoplada à Espectrometria de Massas) identificou nove compostos da classe dos flavonóides e ácidos fenólicos (Tabela 2). Derivados de ácidos fenólicos apresentam uma única banda de absorção referente ao sistema benzílico, com máximo na região do UV variando entre 260-280 nm (MABRY et al., 1970).

**Tabela 2.** Identificação de compostos do extrato bruto de *M. citrifolia* por LC-ESI/MS (Cromatografia Líquida acoplada a Fonte de Ionização por Electrospray acoplada à Espectrometria de Massas)

No	[M+H] <sup>+</sup>	MS/MS	Compound
1	631	469	Noniosideo B
2	611	303	Rutina
3	469	307	Noniosideo C
4	433	275	Ácido Asperulosidico
5	405	241; 139	Ácido Deacetylasperolusidico
6	193	177; 149	Escopoletina
7	625	319; 73	Narcissosideo
8	411	249	Noniosideo A
9	347	203	Aucubina

No – Número; [M+H]<sup>+</sup> - Espectrometria de Massas com Ionização no Modo Positivo; MS/MS – Espectrometria de Massas em Duplo Estágio.

Flavonoides, por sua vez, são reconhecidos por apresentarem no geral, duas bandas de absorção referentes aos dois sistemas aromáticos encontrados em agliconas; a Banda II, com máximos na faixa espectral de 240-290 nm, atribuída ao anel A e a Banda I, com máximos na faixa espectral de 300-390 nm, atribuída ao anel B. A Banda I é associada à absorção do Anel B, que possui o sistema cinamoil com maior extensão da conjugação eletrônica. A banda II é atribuída ao Anel A, que envolve a absorção do sistema benzoil de menor conjugação (MABRY et al., 1970).

Durante o tratamento nos três grupos foi observada presença de congestão ocular em seis olhos do G1, oito olhos do G2 e oito olhos do G3 (Figura 5). Sendo que no grupo 2 o nível de congestão ocular dos animais foi mais intenso em relação aos grupos 1 e 3, com significância estatística ( $p = 0,014$ ), com  $p < 0,05$ , sem relação com o tempo (Tabela 3).

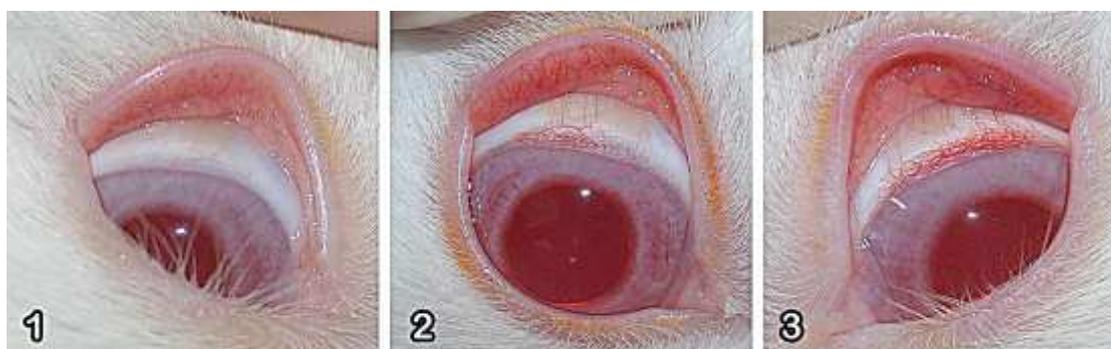


Figura 5: Manifestação de congestão ocular em coelhos durante tratamento com extratos padronizados de *M. citrifolia*. 1) Olho normal; 2) Olho com congestão leve; 3) Olho com congestão moderada.

**Tabela 3:** Resultado estatístico dos parâmetros congestão ocular, pressão intraocular, produção lacrimal e diâmetro pupilar em três grupos de coelhos submetidos ao tratamento com *M. citrifolia* (noni) por via oral em relação ao tempo e interação do grupo com o tempo.

		Grupo			Tempo	Interação Grupo x Tempo		
		G1	G2	G3		G1	G2	G3
Congestão ocular	Coefficiente	0	1,416	-0,800	0,006	0	-0,003	-0,003
	P valor		0,014	0,109	0,231		0,562	0,536
	Intervalo de confiança de 95%		0,284	-0,220	-0,004		-0,015	0,016
			2,550	2,160	0,020		0,008	0,008
Pressão intraocular	Coefficiente	0	0,086	-0,255	0,012	0	-0,002	-0,006
	P valor		0,864	0,609	0,008		0,696	0,306
	Intervalo de confiança de 95%		-0,891	-1,232	0,003		-0,014	-0,018
			1,063	0,722	0,020		0,009	0,005
Produção lacrimal	Coefficiente	0	-1,490	-1,314	0,000	0	0,195	0,021
	P valor		0,055	0,091	0,928		0,000	0,000
	Intervalo de confiança de 95%		-3,015	-2,840	-0,006		0,010	0,012
			0,034	0,210	0,006		0,030	0,030
Diâmetro pupilar	Coefficiente	0	-0,002	-0,040	0,000	0	0,000	0,000
	P valor		0,947	0,182	0,712		0,500	0,005
	Intervalo de confiança de 95%		-0,060	-0,100	-0,000		0,000	0,000
			0,054	0,018	0,000		0,000	0,000

G1 - Grupo 1 (tratado com 300 mg / kg de extrato bruto de *M. citrifolia*); G2 - Grupo 2 (tratado com 30 mg / kg da fração acetato do extrato de *M. citrifolia*); G3 - Grupo 3 (tratado com 30 mg / kg da fração aquosa do extrato de *M. citrifolia*).

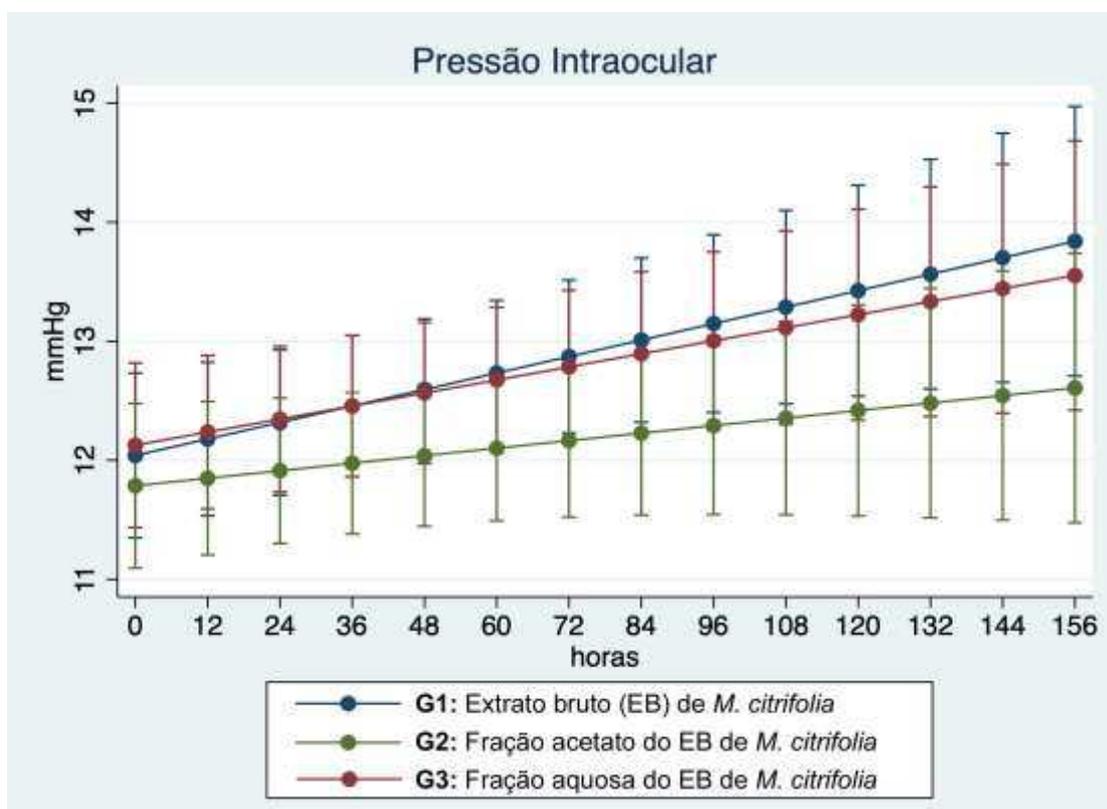
A vermelhidão ocular pode ocorrer a partir da hiperemia conjuntival ou congestão episcleral, tendo diversas causas, como conjuntivite traumática, alérgica ou bacteriana, irritantes mecânicos, parasitas na conjuntiva, inflamação na órbita e outros agentes infecciosos oculares ou sistêmicos (HENDRIX, 2013). No presente estudo, a hiperemia se

originou de forma sistêmica, após a administração do extrato oral de *M. citrifolia*. A hiperemia é um sinal clínico de toxicidade frequentemente observado em estudos experimentais de novas drogas administradas tanto na forma tópica (FRAUNFELDER, 2008) como sistêmica (HENDRIX, 2013).

Foi observado que a congestão nos animais surgiu com dois a três dias após o início da administração dos extratos, se intensificou no decorrer dos dias e ao final os mesmos apresentaram cura clínica espontaneamente três a cinco dias após o término do tratamento. HASSAN et al. (2017) avaliou os efeitos do extrato aquoso de sementes de *Foeniculum vulgare* (contendo flavonóides na análise fitoquímica) na forma de colírio, na concentração de 5mg/ml, em coelhos e não observou alterações conjuntivais. Este resultado foi diferente do resultado encontrado no presente estudo, pois as concentrações utilizadas (300mg para o extrato bruto de *M.citrifolia* e 30mg para as frações acetato e aquosa) foram maiores que a concentração utilizada no estudo por HASSAN et al. (2017) e a via de administração foi oral e não tópica.

Na aferição da pressão intraocular dos animais estudados, foi encontrado aumento nos olhos dos 3 grupos, do início ao final do tratamento (Figura 6), comparando com os valores obtidos no início, tendo significância estatística no efeito tempo ( $p = 0,008$ ), com  $p < 0,05$  (Tabela 3). Entretanto, todos os valores aferidos não passaram do valor máximo de referência para a espécie que é de  $17.5 \pm 3.5$ mmHg (BAR-ILAN, 1986), com variação diurna e sazonal mostrando um crescimento contínuo durante o dia de  $18.2 \pm 1.7$ mmHg em 800 horas a  $20.6 \pm 1.8$ mmHg em 1700 horas (WILLIAMS, 2013).

**Figura 6:** Desenvolvimento da pressão intraocular em três grupos de coelhos submetidos ao tratamento com *M. citrifolia* (noni) via oral em diferentes horas.



A causa mais comum de aumento da pressão intraocular em animais é devido à uma obstrução no mecanismo de drenagem do humor aquoso. Essa drenagem pode ser comprometida devido a diversos fatores, como um metabolismo bioquímico anormal das células trabeculares, bloqueio do ângulo de drenagem por aumento do diâmetro pupilar, mudanças estruturais no ângulo iridocorneal e na fenda esclerociliar, luxação da lente, trauma físico, uveíte, neoplasia e o uso de medicamentos como atropina e corticosteróides (STADES, 2007; PLUMMER, REGNIER & GELATT, 2013).

O resultado encontrado no presente trabalho difere de CHUNG et al. (1999) e QUARANTA et al. (2003) cujo tratamento com suplementação de extrato oral de *Ginkgo biloba* (igualmente rico em flavonoides) na concentração de 40mg, três vezes ao dia, não alterou significativamente a pressão intraocular dos pacientes estudados. HASSAN et al. (2017) relata que seu estudo com colírio a base de extrato de sementes de *Foeniculum vulgare* não levou a alterações significativas na pressão intraocular dos animais testados.

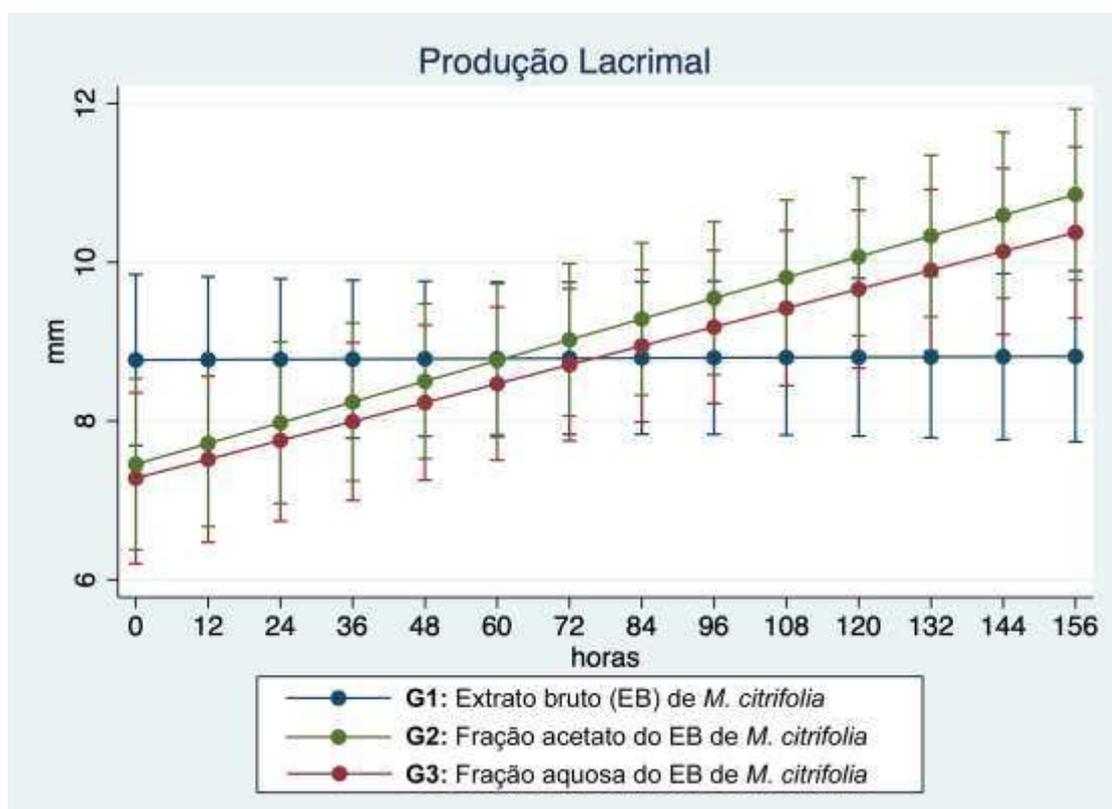
Por outro lado, PALU et al. (2008a) refere que encontrou diminuição da pressão intraocular após o uso de suco *M. citrifolia* a 1% e 5%, o que difere do resultado encontrado no presente estudo. Talvez os resultados divergiram, pois o extrato dos frutos de *M. citrifolia* é mais concentrado em relação ao suco. Outra possibilidade é o fato dos frutos estudados

terem sido coletados em locais e épocas do ano diferentes, pois segundo DENG et al. (2010), a composição bioquímica dos compostos encontrados na *M. citrifolia* muda de acordo com a estrutura da planta, o local de origem e o período de colheita.

Segundo WHITTAKER & WILLIAMS (2015), o valor médio normal de produção lacrimal pelo Teste de Schirmer em coelhos brancos Nova Zelândia é de  $7.58 \pm 2.3$  mm/min.

Neste estudo, os animais dos grupos 2 e 3 demonstraram aumento da produção lacrimal após início do tratamento com a fração acetato e aquosa do extrato de *M. citrifolia*, respectivamente (Figura 7). Essa foi aumentando conforme o decorrer do tratamento, apresentando significância estatística no efeito da interação entre grupo e tempo ( $p = 0$ ), com  $p < 0,05$  (Tabela 3).

**Figura 7:** Desenvolvimento da produção lacrimal em três grupos de coelhos submetidos ao tratamento com *M. citrifolia* (noni) via oral em diferentes horas.



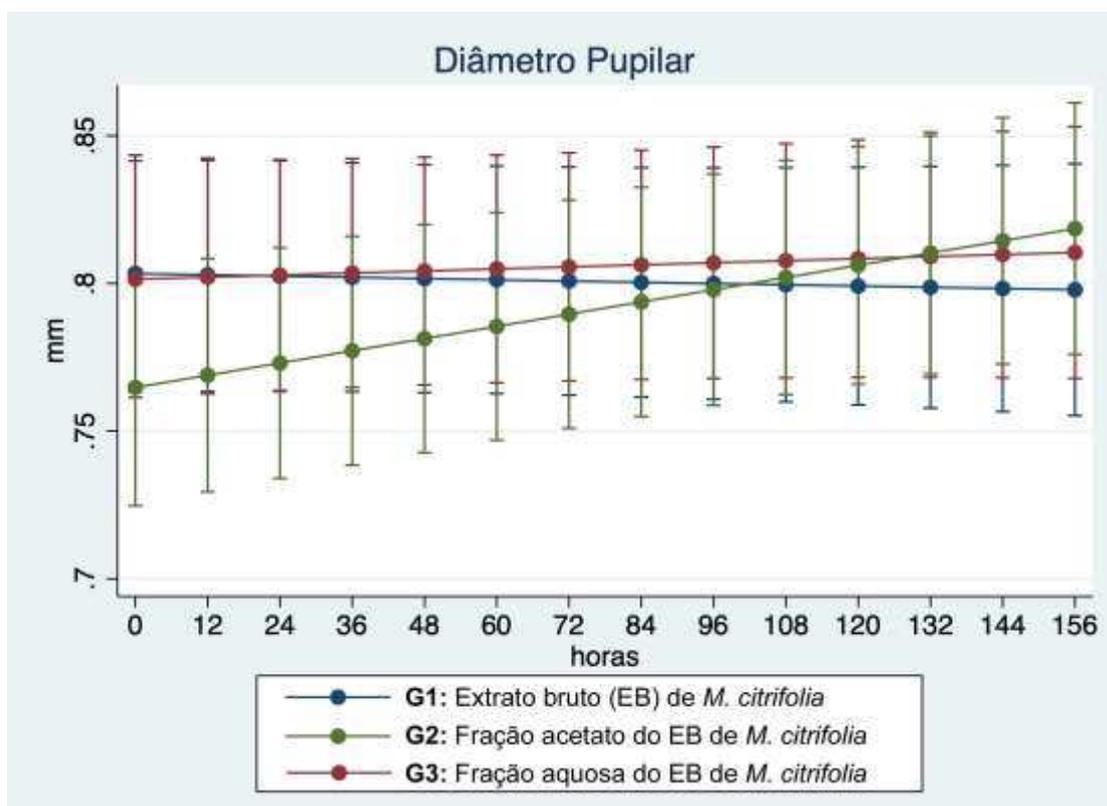
No grupo 1, esse resultado não foi identificado, os valores encontrados mantiveram-se constantes durante todo o tratamento. Isso se deve ao fato do extrato bruto conter as moléculas diluídas, diferente das frações que contém as mesmas moléculas, mas de uma forma mais concentrada, tendo assim, melhor efeito.

Esse resultado do grupo 1 corrobora com os estudos de LARMO et al. (2014) que encontraram que o uso de 2 gramas diárias de óleo de *Hippophae rhamnoides* (contendo

flavonoides em sua composição química) por via oral não alterou a produção lacrimal pelo teste de Schirmer após 3 meses de tratamento. Porém, o mesmo autor encontrou melhora na osmolaridade da lágrima após o tratamento. Entretanto, no presente estudo a osmolaridade da lágrima durante o tratamento com noni não foi avaliada.

Por outro lado, os estudos de MOHAMED et al. (2018) corroboram com o resultado encontrado para os grupos 2 e 3, de aumento da produção lacrimal pelo teste de Schirmer. Nesse estudo, os coelhos com ceratoconjuntivite seca que receberam por via oral 20% de matéria seca de amora, tendo como principais compostos bioativos os compostos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonóides e taninas) e ácido ascórbico, tiveram aumento da produção lacrimal pelo teste de Schirmer em relação ao grupo controle. Na avaliação do diâmetro pupilar, foi encontrado aumento nos olhos dos animais do grupo 3, com significância estatística nos p valores do efeito da interação entre grupo e tempo (0,005), com  $p < 0,05$  (Tabela 3). Enquanto que nos grupos 1 e 2 as médias de diâmetro pupilar se mantiveram constantes no início e fim do tratamento (Figura 8). Esses dados encontrados nos grupos 1 e 2 se assemelham aos dados encontrados por HASSAN et al. (2017) cujo extrato estudado não promoveu alteração no diâmetro pupilar dos animais.

**Figura 8:** Desenvolvimento do diâmetro pupilar em três grupos de coelhos submetidos ao tratamento com *M. citrifolia* (noni) via oral em diferentes horas.



Segundo PLUMMER, REGNIER & GELATT (2013), o aumento do diâmetro pupilar pode levar ao bloqueio físico do ângulo de drenagem do humor aquoso, levando a um acúmulo do mesmo e, conseqüentemente, aumento da pressão intraocular. Desta forma, o aumento no diâmetro pupilar encontrado nos animais do grupo 3 pode estar relacionado ao aumento da pressão intraocular também encontrado neste grupo. Porém, como este resultado não foi encontrado nos outros dois grupos, outras avaliações devem ser conduzidas a fim de explicar o aumento da pressão intraocular encontrado.

O resultado encontrado nos animais do grupo 3 que receberam por via oral a fração aquosa do extrato do noni, rica em flavonóides glicosilados, corrobora com RODRIGUES et al. (2017a) que comentou que após a ingestão oral do extrato, os compostos são hidrolizados no pH ácido do estômago, liberando as agliconas presentes na fração diclorometano, exercendo uma ação semelhante à ação dos compostos da fração acetato.

Em relação aos outros parâmetros oftálmicos estudados, não foi detectada presença de blefarospasmo, edema corneal, quemose, ulceração corneal, a coloração e aspecto da íris mostrou-se sem alterações. Além disso, não foi detectada presença de sinéquias, fibrina ou de membranas na câmara anterior, ausência de flare clínico e de alterações vítreo-retinianas nos três grupos durante o tratamento com a *M. citrifolia*.

Dentre os resultados encontrados, o que apresenta maior importância terapêutica é o aumento da produção lacrimal. O extrato de *M. citrifolia* poderia ser utilizado no tratamento da ceratoconjuntivite seca, uma doença aonde ocorre déficit da produção lacrimal. Porém, serão necessários novos estudos específicos para a identificação de compostos químicos responsáveis por aumentarem a produção lacrimal e que ao mesmo tempo não promovam efeitos concomitantes observados como o aumento da pressão intraocular e congestão ocular.

## 6 CONCLUSÕES

O extrato bruto de *M. citrifolia* e suas frações acetato e aquosa promoveram aumento da pressão intraocular em olhos de coelhos ao longo do tempo. A fração aquosa promoveu aumento do diâmetro pupilar e ambas promoveram aumento da produção lacrimal ao longo do tempo. A fração acetato promoveu maior congestão ocular desde o início do tratamento sem aumento no tempo. Desta forma, foi visto que a *M. citrifolia* possui efeitos em olhos, porém novos estudos são necessários para isolar compostos bioativos no intuito de obter uma resposta oftálmica individual e futuramente formular e testar um colírio a base de *M. citrifolia*.

## REFERÊNCIAS

- ABOU ASSI, R., DARWIS, Y., ABDULBAQI, I. M., KHAN, A. A., VUANGHAO, L., & LAGHARI, M. H. *Morinda citrifolia* (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 691-707, 2017.
- ALGENSTAEDT, P., STUMPENHAGEN, A., & WESTENDORF, J. The effect of *Morinda citrifolia* L. fruit juice on the blood sugar level and other serum parameters in patients with diabetes type 2. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.
- ALI, M., MRUTHUNJAYA, K., NANDINI, C., NABEEL, M., ANJALI, R., & MANJULA, S. N. Evaluation of beneficial effects of *Morinda citrifolia* L. in presence of cisplatin on ehrlich's ascites carcinoma bearing mice. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 9, n. 1, p. 305-312, 2018.
- ALMEIDA-SOUZA, F. *Morinda citrifolia* Linn. Reduces Parasite Load and Modulates Cytokines and Extracellular Matrix Proteins in C57BL/6 Mice Infected with *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis*. **Public Library of Science**, v. 10, n. 8, 2016a.
- ALMEIDA-SOUZA, F. *Morinda citrifolia* Linn. Fruit (Noni) juice induces an increase in NO production and death of *Leishmania amazonensis* amastigotes in peritoneal macrophages from BALB/c. **Nitric Oxide**, v. 58, p. 51-58, 2016b.
- ALMEIDA-SOUZA, F. Ultrastructural Changes and Death of *Leishmania infantum* Promastigotes Induced by *Morinda citrifolia* Linn. Fruit (Noni) Juice Treatment. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, 2016c.
- ALMEIDA, É. S., DE OLIVEIRA, D., & HOTZA, D. Properties and Applications of *Morinda citrifolia* (Noni): A Review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 18, n. 4, p. 883-909, 2019.
- ANDRADE, A.L.; CONCEIÇÃO, L.F.; MORALES, A.; PADUA, I. R. M.; GUIMARAES, P. J.; SAKAMOTO, S.S.; SOUZA, E.; LAUS, J.L.; Microscopia especular de não contato e flurefotometria à laser no pré e pós-operatórios imediatos de cães submetidos à facoemulsificação pela técnica v-prechop. **Congresso Brasileiro da Anclivepa**, Goiânia, 2011.
- ATKINSON, N. Antibacterial substances from flowering plants. 3. Antibacterial activity of dried Australian plants by a rapid direct plate test. **The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science**, v. 34, n. 1, p. 17-26, 1956.

- BAR-ILAN, A. The pattern of distribution of intraocular pressure in the albino rabbit. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 224, p. 469–472, 1986.
- BASAR, S., UHLENHUT, K., HÖGGER, P., SCHÖNE, F., & WESTENDORF, J. Analgesic and antiinflammatory activity of *Morinda citrifolia* L.(Noni) fruit. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 24, n. 1, p. 38-42, 2010.
- BRASIL ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 255, 10/12/2018. **Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Dezembro, 2018.
- BRITO, D. R. B., FERNANDES, R. M., FERNANDES, M. Z. D. L., FERREIRA, M. D. D. S., ROLIM, F. R., & SILVA FILHO, M. L. D. Anthelmintic activity of aqueous and ethanolic extracts of *Morinda citrifolia* fruit on *Ascaridia galli*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 18, n. 4, p. 32-36, 2009.
- BRITO, D. R. B., FERNANDES, R. M. Anthelmintic action of *Morinda citrifolia* (noni) on *Heterakis gallinarum*. **Semina: Agrarian Sciences**, v. 34, n. 4, p. 1775–1782, 2013.
- CANDIDA, T.; FRANÇA, J. P. De; CHAVES, A. L. F.; LOPES, F. A. R.; GAIBA, S.; SACRAMENTO, C. K. do; FERREIRA, L. M.; FRANÇA, L. P. de. Evaluation of antitumoral and antimicrobial activity of *Morinda citrifolia* L. grown in Southeast Brazil. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 29, p. 10–14, 2014.
- CAMEL, S.; MARCHIONNI, M.; STAGNARO, S. *Morinda citrifolia* plays a central role in the primary prevention of mitochondrial-dependent degenerative disorders. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, p. 1675, 2015.
- CHUNG, H. S., HARRIS, A., KRISTINSSON, J. K., CIULLA, T. A., KAGEMANN, C., & RITCH, R. Ginkgo biloba extract increases ocular blood flow velocity. **Journal of ocular pharmacology and therapeutics**, v. 15, n. 3, p. 233-240, 1999.
- CUSHNIE, T. P. T.; LAMB, A. J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 38, n. 2, p. 99–107, 2011.
- 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, 2012.

- DENG, S., WEST, B. J., PALU, A. K., ZHOU, B. N., & JENSEN, C. J. Noni as an anxiolytic and sedative: a mechanism involving its gamma-aminobutyric acid effects. **Phytomedicine**, v. 14, n. 7-8, p. 517-522, 2007.
- DENG, S., WEST, B. J., & JENSEN, C. J. A quantitative comparison of phytochemical components in global noni fruits and their commercial products. **Food Chemistry**, v. 122, n. 1, p. 267-270, 2010.
- ELKINS, R. **Hawaiian Noni (*Morinda citrifolia*): Prize Herb of Hawaii and the South Pacific**. Utah: Woodland Publishing, 1998.
- FRAUNFELDER, F. T. Ocular drug delivery and toxicology. In: FRAUNFELDER, F. T.; FRAUNFELDER, F. W.; CHAMBERS, W. A. **Clinical ocular toxicology**. 1. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, cap. 2, p. 9-14, 2008.
- GARCÍA-VILAS, J. A., QUESADA, A. R., & MEDINA, M. A. Damnacanthol, a noni anthraquinone, inhibits c-Met and is a potent antitumor compound against Hep G2 human hepatocellular carcinoma cells. **Scientific reports**, v. 5, p. 8021, 2015.
- GILANI, A. H., IQBAL, J., YASINZAI, M., AZIZ, N., & KHAN, A. Antispasmodic and vasodilator activities of *Morinda citrifolia* root extract are mediated through blockade of voltage dependent calcium channels. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2010.
- GUEDES, R. A., MARQUES, L. T., NOVAES, M. T., RODRIGUES, W. D., & SEVERI, J. A. Fitoterapia na medicina veterinária. **TÓPICOS ESPECIAIS EM CIÊNCIA ANIMAL V**, p. 137, 2016.
- GUM, G.G.; MACKAY, E.O. Physiology of the Eye. In: GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. **Veterinary Ophthalmology**. 5. ed.: John Wiley & Sons, Inc., 2013. cap. 3, p. 1725-1750, 2013.
- HASSAN, O. A., ABU-RAGHIF, A. R., RASHEED, A. M., & AL-YAWER, M. A. Effect of *Foeniculum vulgare* Seed Aqueous Extract Eye Drops on Selenite induced Cataract in Rabbits. **Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res**, v. 47, n. 1, p. 83-7, 2017.
- HENDRIX, D. V. H. Diseases and Surgery of the Canine Conjunctiva and Nictitating Membrane. In: GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. **Veterinary Ophthalmology**. 5. ed.: John Wiley & Sons, Inc., 2013. cap. 17, p. 945-975. ISBN 978-0-4709-6040-0, 2013.
- IDA, S. R., RODOLFO, Q. C., JORGE, R. A., IRVING, X. R., LUICITA, L. R., ISAAC, A. M., & ALFONSO, 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, n. 6, p. 2496-2503, 2017.

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, n. 6, p. 540, 2017.

JAMBOCUS, N. G. S., SAARI, N., ISMAIL, A., KHATIB, A., MAHOMOODALLY, M. F., & ABDUL HAMID, A. An investigation into the antiobesity effects of *Morinda citrifolia* L. leaf extract in high fat diet induced obese rats using a <sup>1</sup>H NMR metabolomics approach. **Journal of Diabetes Research**, v. 2016, 2016.

JAINKITTIVONG, A., BUTSARAKAMRUHA, T., & LANGLAIS, R. P. Antifungal activity of *Morinda citrifolia* fruit extract against *Candida albicans*. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 108, n. 3, p. 394-398, 2009.

JAYARAMAN, S. K., MANOHARAN, M. S., & ILLANCHEZIAN, S. Antibacterial, antifungal and tumor cell suppression potential of *Morinda citrifolia* fruit extracts. **International Journal of Integrative Biology**, v. 3, n. 1, p. 44-49, 2008.

JENSEN, C., & OCAMPO, E. **Method for treating visual impairment through the prophylactic administration of a *Morinda citrifolia*-based nutraceutical**. U.S. Patent Application n. 10/285,711, 17 jul. 2003.

KAMATA, M.; WU, R.P.; AN, D.S.; SAXE, J.P.; DAMOISEAUX, R.; PHELPS, M.E.; HUANG, J.; CHEN, I.S.Y. Cell-based chemical genetic screen identifies damnacanthol as an inhibitor of HIV-1 Vpr induced cell death. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 348, n. 3, p. 1101–1106, 2006

KIATHEVEST, K., GOTO, M., SASAKI, M., PAVASANT, P., & SHOTIPRUK, A. Extraction and concentration of anthraquinones from roots of *Morinda citrifolia* by non-ionic surfactant solution. **Separation and Purification Technology**, v. 66, n. 1, p. 111-117, 2009.

LARMO, P. S., JÄRVINEN, R. L., YANG, B., & KALLIO, H. P. Sea Buckthorn, Dry Eye, and Vision. In: **Handbook of Nutrition, Diet and the Eye**. Academic Press, 2014. p. 473-480.

LEVAND, O., & LARSON, H. O. Some chemical constituents of *Morinda citrifolia*. **Planta Medica**, v. 36, n. 06, p. 186-187, 1979.

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

LV, L., CHEN, H., HO, C. T., & SANG, S. Chemical components of the roots of Noni (*Morinda citrifolia*) and their cytotoxic effects. **Fitoterapia**, v. 82, n. 4, p. 704-708, 2011.

MABRY T.J., MARKHAM K.R., THOMAS M.B. The Ultraviolet Spectra of Flavones and Flavonols. **The Systematic Identification of Flavonoids**. Springer, Berlin, Heidelberg, 1970.

MAHATTANADUL, S., RIDTITID, W., NIMA, S., PHDOONGSOMBUT, N., RATANASUWON, P., & KASIWONG, S. Effects of *Morinda citrifolia* aqueous fruit extract and its biomarker scopoletin on reflux esophagitis and gastric ulcer in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p. 243-250, 2011.

MILLER, P.E. Structure and Function of the Eye. In: MAGGS, D.J.; MILLER, P.E.; OFRI, R. **Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology**. 4. ed.: Elsevier, Inc, 2008. cap. 1, p. 1-19, 2008.

MOHAMED, E.A.; GOMAA, A.M.; MOHAMED, B.A.; ABD EL-RAZEK, F.H. Effect of Blackberry in Management of Dry Eye in Experimental Animal Model. **Journal of Scientific Research in Science**, v. 35, n. part 1, p. 28-45, 2018.

MONDEGO-OLIVEIRA, R.; ALMEIDA-SOUZA, F.; SÁ, J.C.; TORRES, M.A.O.; ANDRADE, F.H.E.; MELO, F.A.; CALABRESE, K.S.; ABREU-SILVA, A.L. Noni fruit extract induces effective control of lesions in mice infected with *Leishmania amazonensis*. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 14, p. 151-154, 2015.

MOORTHY, N. K.; REDDY, G. S. Preliminary phytochemical and pharmacological study of *Morinda citrifolia*, Linn. **Antiseptic**, v. 67, n. 1970, p. 167-71, 1970.

MOTSHAKERI, M., & GHAZALI, H. M. Nutritional, phytochemical and commercial quality of Noni fruit: A multi-beneficial gift from nature. **Trends in Food Science & Technology**, v. 45, n. 1, p. 118-129, 2015.

MURATA, K., ABE, Y., FUTAMURA-MASUDA, M., UWAYA, A., ISAMI, F., DENG, S., & MATSUDA, H. Effect of *Morinda citrifolia* fruit extract and its iridoid glycosides on blood fluidity. **Journal of natural medicines**, v. 68, n. 3, p. 498-504, 2014.

MUTO, J.; HOSUNG, L.; UWAYA, A.; ISAMI, F.; OHNO, M.; MIKAMI, T. *Morinda citrifolia* fruit reduces stress-induced impairment of cognitive function accompanied by vasculature improvement in mice. **Physiology and Behavior**, v. 101, p. 211-217, 2010.

NAGALINGAM, S.; SASIKUMAR, C.S.; CHERIAN, K. M. Extraction and preliminary phytochemical screening of active compounds in *Morinda citrifolia* fruit. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 5, n. 2, p. 179–181, 2012.

NAYAK, B. S.; SANDIFORD, S.; MAXWELL, A. Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. leaf. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 6, n. 3, p. 351–356, 2009.

- NAYAK, S.; MENGI, S. Immunostimulant activity of noni (*Morinda citrifolia*) on T and B lymphocytes. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 7, p. 724–731, 2010.
- 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, 2011.
- NELSON, S. Noni Seed Handling and Seedling Production. **College of Tropical Agriculture and Human Resources**, v. 10, p. 8-11, 2005.
- NELSON, S. C., & ELEVITCH, C. R. Noni: the complete guide for consumers and growers. **PAR**, 2006.
- NIMA, S., KASIWONG, S., RIDTITID, W., THAENMANEE, N., & MAHATTANADUL, S. Gastrokinetic activity of *Morinda citrifolia* aqueous fruit extract and its possible mechanism of action in human and rat models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 142, n. 2, p. 354-361, 2012.
- NUALSANIT, T.; ROJANAPANTHU, P.; GRITSANAPAN, W.; LEE, S. H.; LAWSON, D.; BAEK, S. J. Damnacanthal, a noni component, exhibits antitumorigenic activity in human colorectal cancer cells. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 23, n. 8, p. 915–923, 2012.
- OZAKI, A. T., & DUARTE, P. C.. Fitoterápicos utilizados na medicina veterinária, em cães e gatos. **Revista Pharmacia Brasileira**, v. 12, n. 2, p. 14-21, 2006.
- PACHAURI, S.D.; TOTA, S.; KHANDELWAL, K.; VERMA, P.R.; NATH, C.; HANIF, K.; SHUKLA, R.; SAXENA, J.K.; DWIVEDI, A.K. Protective effect of fruits of *Morinda citrifolia* L. on scopolamine induced memory impairment in mice: a behavioral, biochemical and cerebral blood flow study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, p. 34-41, 2012.
- 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, n. 8, p. C595-C598, 2008.
- PANDY, V.; NARASINGAM, M.; MOHAMED, Z. Antipsychotic-like activity of noni (*Morinda citrifolia* Linn.) in mice. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 12, 2012.
- PALU, A. K., JENSEN, C. J., WEST, B. J., & STORY, S. **Treatment of Glaucoma and Diabetic Retinopathy with Morinda Citrifolia Enhanced Formulations**. U.S. Patent Application n. 12/027,920, 4 set. 2008a.
- PALU, A. K., KIM, A. H., WEST, B. J., DENG, S., JENSEN, J., & WHITE, L. The effects of *Morinda citrifolia* L.(noni) on the immune system: its molecular mechanisms of action. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 115, n. 3, p. 502-506, 2008b.

PALU, A., SU, C., ZHOU, B. N., WEST, B., & JENSEN, J. Wound healing effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) leaves: a mechanism involving its PDGF/A2A receptor ligand binding and promotion of wound closure. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 10, p. 1437-1441, 2010.

PLUMMER, C.E.; REGNIER, A.; GELATT, K.N. The Canine Glaucomas. In: GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. **Veterinary Ophthalmology**. 5. ed.: John Wiley & Sons, Inc., 2013. cap. 19, p. 171-207, 2013.

PRATAP, U. P., ANAND, K., YASMINE, F., HIMA, L., PRIYANKA, H. P., & THYAGARAJAN, S. Phytochemicals in *Morinda citrifolia* fruit selectively modulate age-associated immunity and antioxidant enzyme activities through ERK pathway in splenic lymphocytes of male F344 rats. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, v. 36, n. 2, p. 139-151, 2016.

PRISTA L, N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 786 p., 1995.

PURANIK, D. S., FARAZ, M., NAGARAJU, B., PATAN FAYAZ, N. A., SHANTHRAJ, P., & BOLOURI, A. Preclinical evaluation of antidiabetic activity of noni fruit juice. **International Journal of Bioassays**, v. 2, n. 02, p. 475-482, 2013.

QUARANTA, L., BETTELLI, S., UVA, M. G., SEMERARO, F., TURANO, R., & GANDOLFO, E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. **Ophthalmology**, v. 110, n. 2, p. 359-362, 2003.

RATNOGLIK, S. L.; AOKI, C.; SUDARMONO, P.; KOMOTO, M.; DENG, L.; SHOJI, I.; FUCHINO, H.; KAWAHARA, N.; HOTTA, H. Antiviral activity of extracts from *Morinda citrifolia* leaves and chlorophyll catabolites, pheophorbide a and pyropheophorbide a, against hepatitis C virus. **Microbiology and Immunology**, v. 58, n. 3, p. 188-194, 2014.

RODRIGUES, L. S., DA SILVA, A. R. A., & MACÊDO, A. A. M. Noni (*Morinda citrifolia* Linn.): Determinação Fitoquímica e Potencial Antioxidante pelo Método DPPH. **Conexões-Ciência e Tecnologia**, v. 11, n. 4, p. 47-54, 2017a.

RODRIGUES, V., ROCHA, C., PÉRICO, L., ET AL. Involvement of Opioid System, TRPM8, and ASIC Receptors in Antinociceptive Effect of *Arrabidaea brachypoda* (DC) Bureau. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 11, p. 2304, 2017b.

SANG, S., CHENG, X., ZHU, N., STARK, R. E., BADMAEV, V., GHAI, G., ... & HO, C. T. Flavonol glycosides and novel iridoid glycoside from the leaves of *Morinda citrifolia*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 9, p. 4478-4481, 2001.

- SABIRIN, I. P., & YUSLIANTI, E. R. Benefits of Ethanol Based Noni Leaf (*Morinda citrifolia* L.) Extract on Oral Mucosal Wound Healing by Examination of Fibroblast Cells. **Journal of Dentistry Indonesia**, v. 23, n. 3, p. 1, 2016.
- SARASWATHI, C. D., PRAKASH, W. S., & KUNAL, P. W. Antiarthritic activity of *Morinda citrifolia* L. fruit juice in Complete Freund's adjuvant induced arthritic rats. **Journal of Pharmacy Research**, v. 5, n. 2, p. 1236-1239, 2012.
- SCHAFER, M.; SHARP, P.; BROOKS, V.J.; XU, J.; CAI, J.; KEULER, N.S.; PEEK, S.F.; GODBEE, R.G.; SCHULTZ, R.D., DARIEN, B. J. Enhanced Bactericidal Activity against *Escherichia coli* in Calves Fed *Morinda citrifolia* (Noni) Puree. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 499–502, 2008.
- SERAFINI, M. R.; SANTOS, R. C.; GUIMARÃES, A. G.; DOS SANTOS, J. P. A.; DA CONCEIÇÃO SANTOS, A. D.; ALVES, I. A.; GELAIN, D. P.; DE LIMA NOGUEIRA, P. C.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; BONJARDIM, L. R.; DE SOUZA ARAÚJO, A. A. *Morinda citrifolia* Linn Leaf Extract Possesses Antioxidant Activities and Reduces Nociceptive Behavior and Leukocyte Migration. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 10, p. 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.
- SHALAN, N. A. A. M., MUSTAPHA, N. M., & MOHAMED, S. Noni leaf and black tea enhance bone regeneration in estrogen-deficient rats. **Nutrition**, v. 33, p. 42-51, 2017.
- SIASOS, G.; TOUSOULIS, D.; TSIGKOU, V.; KOKKOU, E.; OIKONOMOU, E.; VAVURANAKIS, M.; BASDRA, E. K.; PAPAVALASSIOU, A. G.; STEFANADIS, C. Flavonoids in Atherosclerosis: An Overview of Their Mechanisms of Action. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 21, p. 2641–2660, 2013.
- SILVA, R.M.M.; NETO, F.A.D.; BARBOSA, V.F.; NUNES, N.; FILHO, E.F.M.; ORIA, A.P. Pressão Intraocular, Pressão Arterial Média e Diâmetro Pupilar em Coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) Submetidos ao Bloqueio Retrolubar com Diferentes Protocolos Anestésicos. **Ciência Animal Brasileira**, v.16, n.4, p. 630-638, 2015.
- 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, n. 3, p. 471-478, 2013.
- SOLOMON, N. Suco de Noni (*Morinda citrifolia*). Vineyard, Utah: **Direct Source Publishing**, 1999.

- STADES, F.C. Intraocular Pressure and Glaucoma. In: STADES, F.C. **Ophthalmology for the Veterinary Practitioner**. 2. ed.: Schlutersche, 2007. cap. 11, p. 157-170, 2007.
- SU, B. N., PAWLUS, A. D., JUNG, H. A., KELLER, W. J., MCLAUGHLIN, J. L., & KINGHORN, A. D. Chemical Constituents of the Fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and Their Antioxidant Activity. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 4, p. 592-595, 2005.
- 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.
- SUNDER, J., SINGH, D. R., JEYAKUMAR, S., KUNDU, A., & SRIVASTAVA, R. C. Antimicrobial activity of *Morinda citrifolia* solvent extracts. **Indian Veterinary Journal**, v. 89, n. 4, p. 9-11, 2012.
- TAŞKIN, E. İ., AKGÜN - DAR, K., KAPUCU, A., OSANÇ, E., DOĞRUMAN, 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, n. 8, p. 542-546, 2009.
- TORRES, M. A. O. Eficácia da *Morinda citrifolia* (noni) no tratamento de cães com sintomatologia neurológica infectados pela *Ehrlichia canis* e pelo vírus da cinomose. 2016. 189f. **Dissertação de Doutorado** - Universidade Estadual do Maranhão, São Luís, 2016.
- TORRES, M. A. O.; DE FÁTIMA BRAGA MAGALHÃES, I.; MONDÊGO-OLIVEIRA, R.; DE SÁ, J. C.; ROCHA, A. L.; ABREU-SILVA, A. L. One Plant, Many Uses: A Review of the Pharmacological Applications of *Morinda citrifolia*. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 7, p. 971-979, 2017.
- TUROLLA, M. S. D. R., & NASCIMENTO, E. D. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 289-306, 2006.
- WAGNER, H.; BLADT, S.; ZGAINSKI, E. M. Plant Drug Analysis. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, n. 8, p. 320, 1986.
- WANG, M.Y.; 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, n. 12, p. 1127-1141, 2002.

- WANG, M.Y.; LUTFIYYA, M.N.; WEIDENBACHER-HOPER, V.; ANDERSON, G.; SU, C.X.; WEST, B.J. Antioxidant activity of noni juice in heavy smokers. **Chemistry Central Journal**, v. 3, 2009.
- WANG, M. Y., LUTFIYYA, M. N., WEIDENBACHER-HOPER, V., PENG, L., LIPSKY, M. S., & ANDERSON, G. *Morinda citrifolia* L.(noni) improves the Quality of Life in adults with Osteoarthritis. **Functional Foods in Health and Disease**, v. 1, n. 2, p. 75-90, 2011.
- WANG, J., QIN, X., CHEN, Z., JU, Z., HE, W., TAN, Y., ... & LIU, Y. Two new anthraquinones with antiviral activities from the barks of *Morinda citrifolia* (Noni). **Phytochemistry Letters**, v. 15, p. 13-15, 2016.
- WHITTAKER, A. L., & WILLIAMS, D. L. Evaluation of lacrimation characteristics in clinically normal New Zealand white rabbits by using the Schirmer tear test I. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 54, n. 6, p. 783-787, 2015.
- WIGATI, D.; ANWAR, K.; SUDARSONO; NUGROHO, A. E. Hypotensive Activity of Ethanolic Extracts of *Morinda citrifolia* L. Leaves and Fruit in Dexamethasone-Induced Hypertensive Rat. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 22, n. 1, p. 107–113, 2017.
- WILLIAMS, D. The Rabbit. *In*: GELATT, K. N.; GILGER, B. C.; KERN, T. J. **Veterinary Ophthalmology**. 5. ed.: John Wiley & Sons, Inc., 2013. cap. 32, p. 1725-1750. ISBN 978-0-4709-6040-0, 2013.
- YAMAMOTO, Y.; GAYNOR, R. B. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. **The Journal of clinical investigation**, v. 107, n. 2, p. 135–142, 2001.
- YOUNGKEN SR, H. W., JENKINS, H. J., & BUTLER, C. L. Studies on *Morinda citrifolia* L. II. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 49, n. 5, p. 271-273, 1960.
- YOUNOS, C., ROLLAND, A., FLEURENTIN, J., LANHERS, M. C., MISSLIN, R., & MORTIER, F. Analgesic and behavioural effects of *Morinda citrifolia*. **Planta Medica**, v. 56, n. 05, p. 430-434, 1990.