

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DE
Morinda citrifolia: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Milena Patrícia Nóbrega de Paiva Silveira

SAPIENTIA AEDIFICAT

2021

MILENA PATRÍCIA NÓBREGA DE PAIVA SILVEIRA

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DE
Morinda citrifolia: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SCIENTIFIC EVIDENCE OF THE THERAPEUTIC APPLICATION OF
Morinda citrifolia: A SYSTEMATIC REVIEW**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia – Área de Concentração Ciências Odontológicas.

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Roberto Cançado Castellano

João Pessoa

2021

Catálogo na publicação Seção de Catalogação e Classificação

P149e Silveira, Milena Patrícia Nóbrega de Paiva.

Evidências científicas da aplicação terapêutica de *Morinda citrifolia*: uma revisão sistemática / Milena Patrícia Nóbrega de Paiva Silveira. - João Pessoa, 2021.

58 f.

Orientação: Lúcio Roberto Cançado Castellano.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

UFPB/BC

CDU 633.88(043)

Elaborado por RUSTON SAMMEVILLE ALEXANDRE MARQUES DA SILVA - CRB-15/0386

Informações Complementares:

Título em outro idioma: Scientific evidence of the therapeutic application of *Morinda citrifolia*: a systematic review

Palavras-chave em outro idioma: *Morinda citrifolia*; Noni, therapy

Área de concentração: Ciências Odontológicas

Linha de Pesquisa: Produtos naturais em odontologia

Banca examinadora: Examinador 1 (Lúcio Roberto Cançado Castellano/UFPB); Examinador 2 (Felipe Queiroga Sarmiento Guerra/UFPB); Examinador 3 (Wellington Francisco Rodrigues/UFTM)

Data de defesa: 31/08/2021

Informações acadêmicas e profissionais do(a) aluno(a)

- ORCID: 0000-0002-9786-2576

- Link do Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5178197604979872>

MILENA PATRÍCIA NÓBREGA DE PAIVA SILVEIRA

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DE
Morinda citrifolia: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

A comissão examinadora abaixo relacionada julgou a Defesa de Dissertação apresentada em sessão pública no dia 31 de agosto de 2021 e atribuiu o conceito APROVADA.



Prof. Dr.

LÚCIO ROBERTO CANÇADO CASTELLANO - UFPB



Prof. Dr. Felipe Q. S. Guerr
DCF/CCS/UFPB
SIAPE 1335891

Prof. Dr.

FELIPE QUEIROGA SARMENTO GUERRA - UFPB



Prof. Dr. Wellington Francisco Rodrigues

Prof. Dr.

WELLINGTON FRANCISCO RODRIGUES – UFTM

Aos meus alunos e futuros alunos, que eu exerça a docência com doçura, leveza e competência, ensinando-os muito mais do que conceitos técnicos, mas a bênção de ser alívio para alguém através da nossa profissão.

AGRADECIMENTOS

Ao Deus da minha vida, dono dos meus sonhos e de tudo o que sou, por toda graça e amor derramados sobre mim, por me presentear com muito mais do que eu posso imaginar.

Aos meus pais, Marcelo e Edjane, meus maiores professores, que me ensinam diariamente a arte de uma Odontologia ética e humanizada e, muito mais que isso, me ensinam a viver.

Ao meu esposo, Leonardo, que põe doçura nos meus dias, me faz acreditar que sou capaz, abraça os meus sonhos e me faz querer viver.

Aos meus irmãos, Marcelo e Filipe, meus melhores amigos. Para sempre, nós três!

Às minhas cunhadas, Vanessa e Monara, pela força e apoio sempre presentes em todos os momentos.

Aos meus sobrinhos, Samuel, Nathan, Tiago e Marcela, por darem sentido a tudo, meus melhores presentes, fonte de inspiração e força.

Ao meu orientador, professor Lúcio, por ter me conduzido de forma leve e agradável ao logo dessa caminhada.

Ao querido professor Wellington, por todo empenho em me ajudar, pela gentileza e carinho sempre presente em suas palavras.

Ao querido amigo Alberto, que construiu comigo esse trabalho, com sua paciência e otimismo, foi essencial.

Aos professores e servidores que fazem a UFPB um lugar de excelência e crescimento profissional. Como é bom fazer parte dessa instituição!

“Pois dele, por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele seja a glória para sempre! Amém.”

Romanos 11:36

RESUMO

Morinda citrifolia L. é uma planta medicinal, nativa do sudeste asiático. Também conhecida como "noni", é usada na medicina popular há mais de 2000 anos. Entre os usos medicinais mais frequentes, destacam-se o tratamento do diabetes, obesidade, câncer e inflamações. Contudo, o claro entendimento científico dessas aplicações terapêuticas ainda permanece obscuro. **Objetivos:** O presente estudo objetivou avaliar os trabalhos mais recentes, que relatam a associação da evidência científica para aplicação terapêutica do Noni, possibilitando, dessa forma, gerar indicadores para possíveis estudos pré-clínicos e clínicos. **Métodos:** Realizamos uma revisão sistemática de acordo com o protocolo para revisões sistemáticas proposto pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis (PRISMA), com análise de artigos relacionados nas bases de dados PubMed, Web of Science e Embase, no período dos últimos cinco anos (2016/2021). Foram utilizados, conjuntamente, os descritores “*Morinda*” e “Therapeutics” e seus sinônimos cadastrados no MeSH e nenhuma restrição quanto ao idioma foi imposta. Os artigos que relataram qualquer atividade terapêutica da planta foram incluídos no estudo. Para a diminuição do risco de vieses, foi utilizada uma ferramenta de avaliação da qualidade metodológica. **Resultados:** As buscas nas bases de dados recuperaram 452 artigos. Após a remoção dos artigos duplicados e análise dos critérios de elegibilidade, 90 artigos que estavam de acordo com o cumprimento do objetivo e critérios metodológicos estabelecidos foram selecionados. A grande maioria dos estudos incluídos tratava-se de experimentos “*in vitro*” e “*in vivo*”; as frutas foram as partes mais utilizadas da planta; e as atividades terapêuticas mais encontradas foram anti-câncer, distúrbios metabólicos, gastrointestinais, antiinflamatórias e anti-microbiológicas. **Conclusões:** Os estudos selecionados sinalizaram efeitos benéficos de *M. citrifolia* sobre diversas enfermidades, relatando evidência científica para a aplicação terapêutica do noni, fornecendo bons indicadores para a realização de estudos pré-clínicos e clínicos, com a devida cautela.

Palavras-chave: *Morinda citrifolia*; Noni; terapia

ABSTRACT

Morinda citrifolia L. is a medicinal plant native to Southeast Asia. Also known as "noni", it has been used in folk medicine for over 2000 years. Among the most frequent medicinal uses, the treatment of diabetes, obesity, cancer and inflammation stand out. However, the clear scientific understanding of these therapeutic applications remains unclear. **Objectives:** This study aimed to evaluate the most recent studies that report the association of scientific evidence for the therapeutic application of Noni, thus making it possible to generate indicators for possible preclinical and clinical studies. **Methods:** We performed a systematic review according to the protocol for systematic reviews proposed by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis (PRISMA), with analysis of related articles in the PubMed, Web of Science and Embase databases, in the period of the last five years (2016/2021). The descriptors "*Morinda*" and "Therapeutics" and their synonyms registered in MeSH were used, together, and no language restrictions were imposed. Articles that reported any therapeutic activity of the plant were included in the study. To reduce the risk of bias, a methodological quality assessment tool was used. **Results:** Database searches retrieved 452 articles. After removing the duplicate articles and analyzing the eligibility criteria, 90 articles that were in accordance with the fulfillment of the objective and established methodological criteria were selected. The vast majority of studies included were "*in vitro*" and "*in vivo*" experiments; fruits were the most used parts of the plant; and the most common therapeutic activities were anti-cancer, metabolic, gastrointestinal, anti-inflammatory and anti-microbiological disorders. **Conclusions:** The selected studies signaled beneficial effects of *M. citrifolia* on several diseases, reporting scientific evidence for the therapeutic application of noni, providing good indicators for conducting preclinical and clinical studies, with due caution.

Keywords: *Morinda citrifolia*; Noni, therapy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 <i>Morinda citrifolia</i> (NONI)	3
2.2 Composição química	3
2.3 Atividade terapêutica	4
3. PROPOSIÇÃO	7
4. MATERIAL E MÉTODOS	8
4.1 Tipo de estudo	8
4.2 Extração dos dados e critérios de elegibilidade	8
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	10
6. CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	21
ANEXOS	34

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais possuem estruturas químicas notáveis, com potencial de produzir diversas atividades biológicas (1). A utilização delas na medicina popular, seja para o tratamento, cura ou para prevenção de doenças, é uma prática observada desde a antiguidade em todas as culturas (2–4).

A despeito da grande evolução da medicina alopática, temos observado uma crescente busca pela diminuição do uso de produtos químicos, como medicações sintéticas, no tratamento de afecções; seja pelo aumento da agressividade ou resistência dos microrganismos, ou pelos efeitos colaterais advindos dessas medicações, ou até mesmo pelo alto custo dos medicamentos industrializados. Assim, o uso de métodos alternativos, seguros, de origem natural, de fácil obtenção e de grande tradição, como as substâncias derivadas de plantas, tem despertado o interesse não apenas de pesquisadores, mas da própria população (2,3,5).

Morinda citrifolia L, comumente conhecida como Noni, é um arbusto ou pequena árvore tropical, comestível e medicinal, pertencente à família *Rubiaceae* (6,7). Nativa de países do sudeste asiático, Austrália e ilhas do Pacífico (8,9), seus usos medicinais tradicionais persistem até hoje, sendo seus chás, sucos e extratos nutracêuticos comercializados no Havaí e em todo o mundo (10). Descoberta pelos antepassados dos polinésios, é uma das plantas medicinais mais tradicionais, utilizada na medicina popular por mais de 2.000 anos na Polinésia (11,12).

Embora os produtos oriundos de *M. citrifolia* sejam bastante consumidos em diversas regiões do mundo, a espécie é pouco conhecida no Brasil e as tentativas de cultivo são muito recentes (3,13). Entretanto, a espécie se adaptou muito bem ao clima brasileiro (14), podendo ser encontrada nos estados do Acre, São Paulo, Minas Gerais, Pará, Ceará, entre outros (15).

A literatura menciona uma série de atividades terapêuticas de *M. citrifolia* (7,16,17). É capaz de prevenir e curar várias doenças; fortalecer o sistema imunológico, combatendo bactérias, vírus, parasitas e fungos; evitar a formação e proliferação de tumores malignos (18), antiobesidade, leishmanicida,

antiinflamatório, antinociceptivo, neuroprotetor, fotoprotetor, antiangiogênico (17); atua como cicatrizante em diabéticos (19), tratamento de osteoartrite (20,21), hipertensão (22,23), hiperlipidemia (24) e da colite ulcerosa (25), além da atividade anticâncer (26–28).

Esses estudos apontam efeitos sistêmicos e localizados associados ao seu consumo, contudo, muitos trazem resultados bastante controversos (14,16,29). Grande parte das pesquisas com a espécie trata-se de estudos “*in vitro*” ou “*in vivo*”, que não respondem em que condições o seu uso é seguro em seres humanos (14). Dessa forma, apesar do amplo e antigo uso dessa planta na medicina popular, ainda há a necessidade de melhor compreensão científica dos potenciais terapêuticos e aplicações dela, de forma a possibilitar seu uso de forma segura (29).

No Brasil, o pronunciamento oficial da ANVISA em relação ao noni, proíbe que os produtos contendo qualquer derivado da planta sejam comercializados como alimento até que os requisitos legais que exigem a comprovação de sua segurança de uso sejam atendidos. Essa decisão foi justificada no fato das evidências científicas publicadas não comprovarem a segurança dos produtos contendo *M. citrifolia* para uso alimentício e em relatos de hepatotoxicidade advindos da planta (30,31). Saliencia-se que os produtos com finalidade terapêutica ou medicamentosa não são considerados alimentos, segundo o artigo 56 do Decreto-Lei nº. 986/69 (32).

Younos *et al.*, em 1900 (33), investigaram os efeitos do extrato das raízes de *M. citrifolia* nos parâmetros analgésicos e comportamentais em um modelo animal, evidenciando a antiga busca por comprovações científicas que indicassem e assegurassem as propriedades terapêuticas dessa planta.

Dessa forma, visando à confirmação dessas evidências, que continuam a ser mencionadas e estudadas atualmente, o presente trabalho objetivou avaliar os estudos mais recentes, que relatam a associação da comprovação científica e a aplicação terapêutica do Noni, possibilitando, assim, gerar indicadores para possíveis estudos pré-clínicos e clínicos e, em momento oportuno, assegurar o uso farmacêutico dessa planta.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Morinda citrifolia* (NONI)

Morinda citrifolia L. é uma espécie pertencente ao gênero *Morinda*, da família *Rubiaceae*. Conhecida como Ba Ji Tian, Noni, Nonu, Indian Mulberry, Canary wood e Cheese fruit em diversas culturas do mundo, é uma pequena árvore ou arbusto perene, nativo do sudeste da Ásia e Austrália. Bastante versátil, desenvolve-se em distintas condições, como em florestas tropicais, terrenos rochosos ou arenosos; é tolerante a solos salinos, ácidos, inférteis e certas condições de seca. É considerada uma espécie resistente a estresses bióticos e abióticos e de boa longevidade (13,34,35).

Consumida na Ásia há mais de 2000 anos, todas as partes da planta têm uso tradicional e/ou moderno, incluindo raiz, tronco, casca, folhas e frutos. Na medicina popular, tratam uma vasta gama de doenças e condições que carecem, entretanto, de embasamento científico (35).

É uma das mais importantes fontes de medicamentos tradicionais entre as sociedades das ilhas do Pacífico, sendo atribuída a cada parte dela uma diferente propriedade terapêutica (27,35).

O Noni pode medir 3 a 10 m de altura, apresentar abundantes folhas largas e elípticas (5-17 cm de comprimento, 10 a 40 cm de largura), que permanecem o ano todo. As flores são tubulares, sésseis, unidas basalmente e apresentam corola branca ou esverdeada. Os frutos, amarelos e irregularmente globosos a ovóides, aparecem reunidos em um sincarpo de 4 a 12 cm de diâmetro. Sua polpa, creme, carnosa e succulenta, apresenta sabor e aroma não muito agradáveis (18,34).

2.2 COMPOSIÇÃO QUÍMICA

A composição química depende muito da parte da planta que é analisada, do seu local de origem e por influência do clima e solo onde é cultivada (18,36). A grande quantidade de atividades terapêuticas de *M. citrifolia* pode ser atribuída a sua riqueza de componentes químicos (37).

Aproximadamente, 160 fitoquímicos foram identificados na planta, entre os quais, destacam-se os compostos fenólicos, como antraquinonas, acubina, ácido asperulosida e escopoletina; os ácidos orgânicos, como os caprícos e caprílicos; e alcalóides, que o principal é a xeronina (18).

Entre esses inúmeros componentes, temos também água, proteínas, lipídeos, carboidratos, potássio, enxofre, cálcio, fósforo, antocianinas, carotenoides, vitamina C, taninos, cumarinas, ácido aspártico, ácido glutâmico, isoleucina, damnacantal, morindone, alizarin, nordamnacantal e rubiodina (18,36,38–40).

Apesar das muitas substâncias encontradas na espécie *Morinda citrifolia*, o efeito biológico de cada uma delas ainda não foi totalmente elucidado, assim como suas atividades terapêuticas podem ser mediadas não apenas por uma substância, mas sim por interações sinérgicas entre os vários compostos bioativos (41).

No extrato das folhas pode-se encontrar escopoletina e epicatequina (20,26). Suas raízes são fontes de importantes compostos, as antraquinonas, com atividades antivirais, antibacterianas e anticâncer (27). O extrato aquoso da fruta é rico em minerais, como potássio, magnésio, sódio, cálcio, ferro, zinco, manganês e selênio (42).

2.3 ATIVIDADE TERAPÊUTICA

A literatura é vasta em mencionar as diversas potencialidades terapêuticas do Noni. Efeito analgésico, antiinflamatório, anti-hipertensivo, anticâncer, atividade antioxidante, problemas intestinais, problemas cardíacos, diabetes, desordens renais, dermatites, atividade antibacteriana, problemas hepáticos, leishmaniose, tuberculose, reumatismo, entre outras (7,33,41,43–45).

Segundo Lee *et al.*, 2017 (46), as folhas de *M. citrifolia*, ricas em escopoletina e epicatequina, possuem propriedades curativas e são tradicionalmente usadas para o tratamento de infecções, dor, artrite, inchaços e condições similares.

Acredita-se que sua atividade antimicrobiana se dá pela presença de acubina, L-asperulosídeo, alizarina e algumas antraquinonas (47,48). Foi

demonstrado que a rutina tem propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, antienvhecimento e efeitos de proteção solar (49). Sua riqueza em vitaminas A, E, C e do complexo B, além dos minerais, também a tornam um poderoso antioxidante (50).

Para Hussain *et al.*, 2016 (51), o suco do Noni está bastante popular na medicina alternativa para tratar artrite, diabetes, AIDS, úlcera gástrica, depressão mental e aterosclerose. E acredita-se que sua atividade antioxidante é advinda dos polifenóis, antraquinonas, alfa-tecoferol e caroteno presentes em sua composição química.

Os polissacarídeos, presentes no fruto de *Morinda citrifolia*, possuem forte atividade antiinflamatória (25,42). Seu efeito anti-hipertensivo parece estar associado à presença da rutina e escopoletina (23,52).

Majid *et al.*, 2020 (53), também mostraram que os polifenóis (rutina, catequina e triterpenoide) são compostos antioxidantes que ajudam a reduzir a oxidação induzida pelo estresse do exercício físico em camundongos, mostrando o potencial ergogênico de *M. citrifolia*.

No estudo de Almeida-Souza *et al.*, 2016 (54), o suco de Noni mostrou atividade anti-leishmania em modelo animal, reduzindo a carga parasitária e o tamanho da lesão. Foram encontrados cinco compostos: ácido desacetilasperulosídico, ácido asperulosídico, rutina, noniosídeo B e noniosídeo C.

Para o tratamento endodôntico, estudos buscaram um irrigante alternativo ao hipoclorito de sódio. Para isso, testaram o suco de *M. citrifolia*, avaliando sua efetividade em eliminar as bactérias presentes no canal radicular e sua biocompatibilidade com os tecidos adjacentes. Ainda que inferior ao hipoclorito de sódio, a espécie se mostrou eficaz (47,48,55–57).

O damnacanthal e o nordamnacanthal, derivados de antraquinona presentes na espécie, mostraram atividade citotóxica contra linhagens de células de câncer de mama e de pulmão (58).

Apesar dos inúmeros relatos dos efeitos benéficos da espécie, alguns estudos indicam uma possível toxicidade. Muller *et al.*, 2019 (59), indicaram que o extrato aquoso da fruta de *M. citrifolia* apresenta toxicidade no sistema reprodutor. No mesmo sentido, Mohamad Shalan *et al.*, 2017 (31), mostraram que o consumo

crônico também do extrato aquoso da fruta, especialmente em altas doses, pode causar hepatotoxicidade, perda de peso e eventual mortalidade, contudo, concluíram também que o consumo crônico do extrato aquoso das folhas de *M. citrifolia* não produziu efeitos tóxicos observáveis. Esse estudo foi duramente criticado por apresentar muitas inconstâncias nos experimentos (60).

Em contrapartida, West *et al.*, 2009 (61), em um estudo sobre a toxicidade da planta, asseguraram ser improvável que o suco do Noni induza efeitos adversos no fígado.

O fato é que muitos experimentos biológicos “*in vitro*” e “*in vivo*” com *M. citrifolia* vêm sendo realizados nos últimos anos. Entretanto, mesmo que o Noni seja usado tradicionalmente para tratar várias doenças, evidências científicas que apóiem seus valores nutricionais e medicinais em humanos ainda são limitadas (62).

3. PROPOSIÇÃO

As diversas partes da planta *M. citrifolia* são amplamente utilizadas na medicina popular em vários países há muitos anos e, embora muitos estudos apontem evidências científicas dos efeitos terapêuticos localizados e sistêmicos associados ao seu uso, ainda há a necessidade de melhor compreensão dos mecanismos de ação da planta e sua aplicabilidade em seres humanos.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo secundário executado a partir de uma revisão sistemática, que foi desenvolvido de acordo com o protocolo para revisões sistemáticas proposto pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis (PRISMA) e incluiu as etapas de formulação da estratégia de busca dos dados, seleção dos estudos, avaliação da qualidade metodológica e risco de vieses dos estudos selecionados, extração e tabulação de dados.

4.2. EXTRAÇÃO DOS DADOS E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Essa revisão sistemática foi delineada para responder à questão norteadora: “Quais os potenciais terapêuticos e aplicações de *M. citrifolia*?”. Para selecionar os dados, usamos as bases de dados Medline (Via Pubmed), Web of Science e EMBASE nos últimos cinco anos (até 02/04/2021). Foram utilizados, conjuntamente, os descritores “*Morinda*” e “Therapeutics” e seus sinônimos cadastrados no MeSH (Medical Subject Heading) e nenhuma restrição quanto ao idioma foi imposta.

Para seleção inicial, dois revisores (MPNPS e AGB) avaliaram, de forma independente, título e resumo de cada artigo encontrado na busca. Foram selecionados aqueles que mencionavam os descritores no título e/ou resumo para posterior avaliação. Os artigos de qualquer tipo de revisão ou que não citavam os descritores ou tratavam de temas distintos ou mencionavam outras abordagens da espécie *M. citrifolia*, que não fosse terapêutica, foram excluídos.

Posteriormente, a avaliação da qualidade metodológica e do risco de vieses dos estudos selecionados foi realizada pelos dois autores (MPNPS e AGB), individualmente, a partir da utilização da ferramenta “The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Methodology 26 tools for use in JBI Systematic Reviews”, conforme as recomendações PRISMA (63).

Quaisquer discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão dos itens avaliados e, quando estes dois revisores não chegaram a um acordo, um terceiro revisor (WFR) foi consultado para tomar uma decisão final. Cada estudo foi categorizado de acordo com o percentual de respostas positivas nas questões correspondentes a ferramenta de avaliação. O risco de viés foi considerado alto quando o estudo obteve até 49% das respostas classificadas como "sim", moderado quando o estudo obteve de 50% a 69% e baixo quando o estudo atingiu mais de 70% pontuação "sim" (64). Os artigos classificados como alto risco de viés foram excluídos do estudo.

Em seguida, os artigos foram lidos na íntegra com o objetivo de verificar se realmente preenchiam os critérios de elegibilidade estabelecidos e para extrair os dados que responderiam à questão dessa pesquisa. Os seguintes itens foram abordados: autores/ano, objetivos, doença, tipo de estudo, espécime utilizada, tempo de tratamento, desfecho e parte da planta/extrato utilizado.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a primeira fase da seleção dos estudos, foram encontrados 452 registros, distribuídos nas três bases de dados eletrônicas pesquisadas.

Após a remoção dos registros duplicados, 337 prosseguiram para a análise dos títulos e resumos. Nesta fase, 239 artigos foram excluídos pelos seguintes motivos: 30 artigos tratavam-se de revisões e meta-análises, 88 abordavam outros temas distintos, 36 estudavam outras propriedades de *M. citrifolia* e não a sua capacidade terapêutica; e 85 analisaram outras espécies de *Morinda*, outras espécies de plantas ou a ação combinada de *M. citrifolia* e outros componentes.

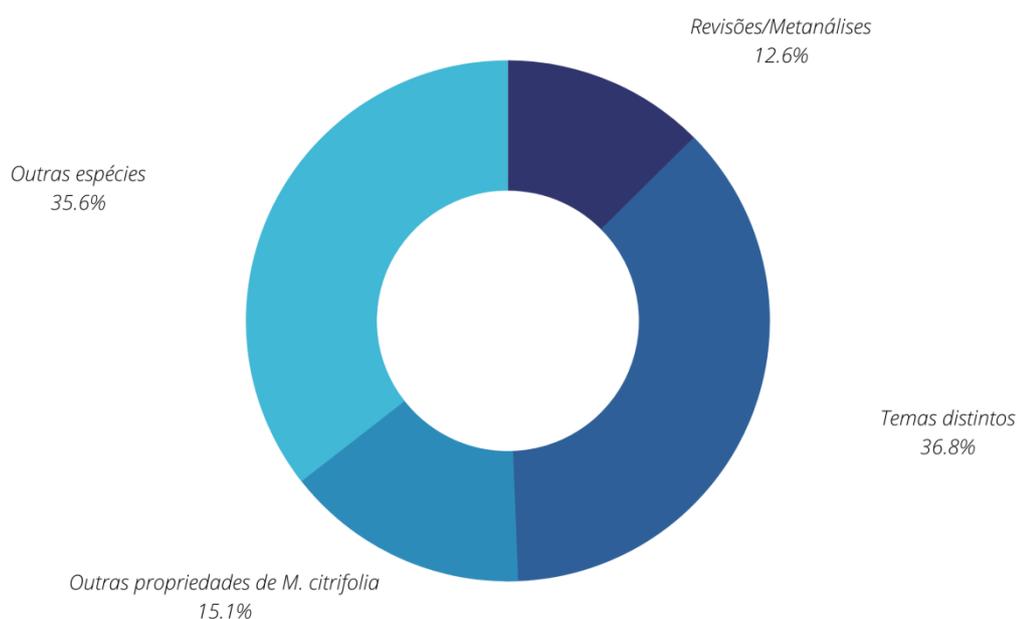
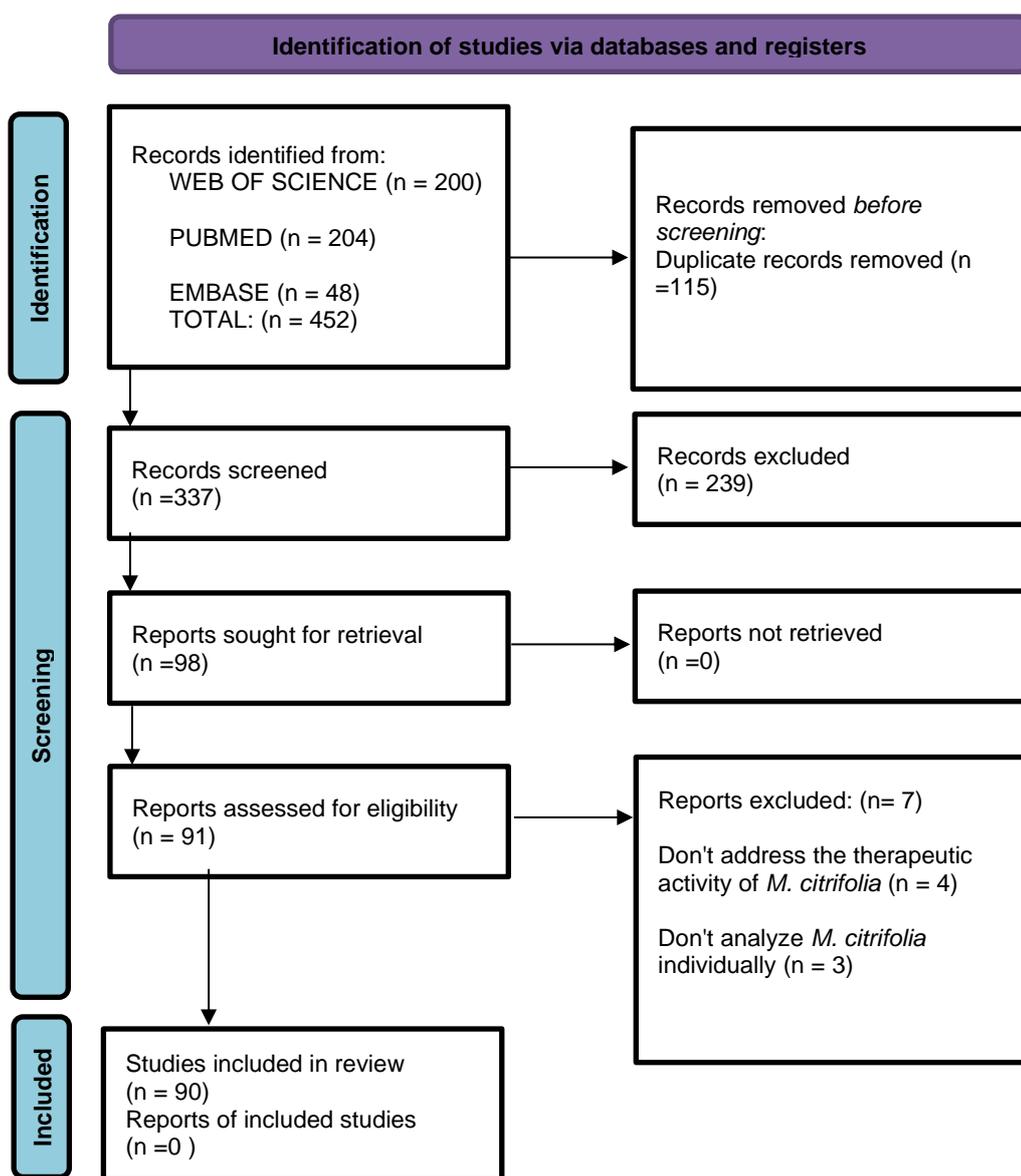


Figura 1: Artigos excluídos

Em seguida, 98 registros foram elegíveis para análise da qualidade metodológica. Nesta etapa, 1 artigo recebeu um percentual abaixo de 49%, representando um alto risco de viés. Por essa razão, esse artigo também foi excluído.

Finalmente, os 97 artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra e 7 deles foram eliminados, pois não condiziam com o objetivo da presente revisão sistemática. Dessa forma, 90 artigos foram selecionados para extração dos dados. A Figura 2 descreve o processo de busca, identificação, inclusão e exclusão dos artigos.



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).
 **If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools. (65)

Figura 2: Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática

Os estudos foram publicados entre os anos de 2016 e 2021. Dos 90 artigos incluídos, 36 foram pesquisas laboratoriais “*in vivo*”; 27 foram pesquisas laboratoriais “*in vitro*”; 19 estudos fizeram testes “*in vivo*” e “*in vitro*”; 4 ensaios clínicos; e 4 realizaram pesquisas “*ex vivo*”, “*in vivo*”, “*in vitro*” ou molecular.

Pode-se observar que a grande maioria dos artigos incluídos nessa revisão trata-se de estudos “*in vivo*” e “*in vitro*”, corroborando com Shoeb *et al.*, 2016 (62), que afirmam que muitos experimentos biológicos “*in vitro*” e “*in vivo*” com *M. citrifolia* vêm sendo realizados nos últimos anos, contudo pesquisas em seres humanos ainda são limitadas.

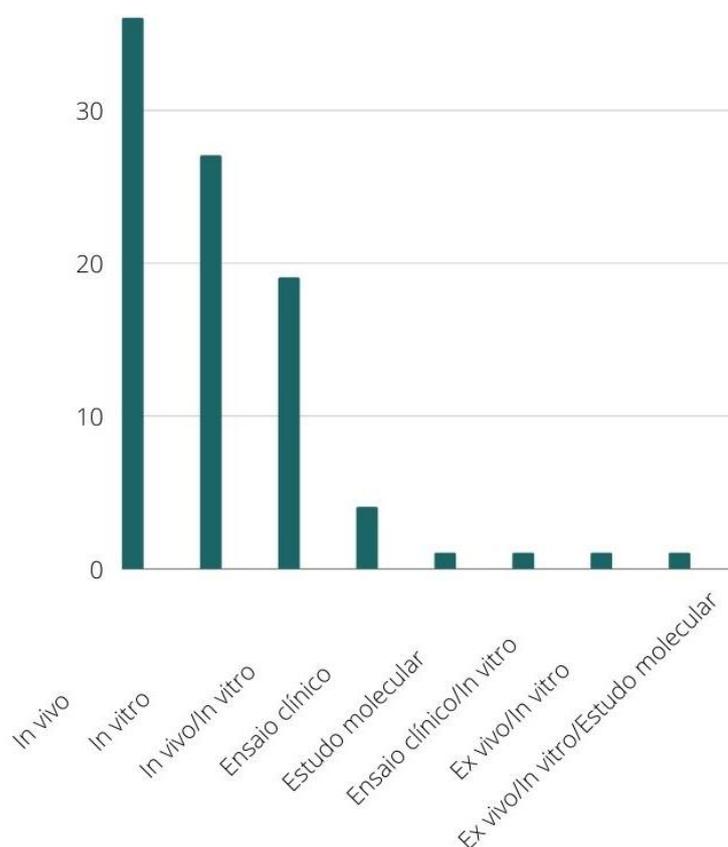


Figura 3: Tipos de estudos encontrados nos artigos selecionados.

Dentre os artigos incluídos nesta pesquisa, foram encontrados quatro estudos em seres humanos. Algenstaedt *et al.*, 2018 (66), avaliaram uma possível ação antidiabética do suco de Noni em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2.

Diariamente, durante oito semanas, os participantes da pesquisa ingeriram 2 ml/kg do suco de Noni, que continha 89% de purê de frutas fermentadas de *M. citrifolia* e 11% de mirtilo e suco de uva tinto. Ao final do experimento, observou-se expressiva diminuição no nível de glicose nos pacientes, aumento de excreção de insulina e melhora nos níveis de colesterol.

Sabu *et al.*, 2021 (67), avaliaram a eficácia do extrato da fruta de *M. citrifolia* na regeneração óssea em odontologia. Para isso, um pó obtido do extrato foi armazenado em um recipiente estéril e utilizado como material de preenchimento em regiões de defeito ósseo. Após acompanhamento dos parâmetros clínicos e radiográficos, através de tomografia computadorizada, ao longo de seis meses, os autores constataram melhora clínica e neoformação óssea. Contudo, esse estudo foi conduzido com uma amostra pequena, apenas vinte sítios de defeito ósseo.

Também em um ensaio clínico, Marchiori e Zanello, 2017, (68) e Palleschi *et al.*, 2017 (37), avaliaram a associação de D-manose, N-acetilcisteína e extrato da fruta de *M. citrifolia* como uma alternativa natural ao uso de antibióticos para prevenir/tratar as infecções do trato urinário, obtendo resultados positivos com essa alternativa, apesar do pequeno número de participantes em ambas as pesquisas.

Apesar da presença desses ensaios clínicos, a grande maioria de estudos incluídos nesta revisão sistemática é composta por experimentos “*in vitro*” e “*in vivo*”. E a atividade terapêutica mais encontrada foi a anticâncer, presente em dezessete artigos, todos realizados em pesquisas laboratoriais.

Foram encontrados treze artigos que avaliaram o efeito da planta nos distúrbios metabólicos; oito artigos pesquisaram a ação medicamentosa frente a distúrbios gastrointestinais.

A atividade antimicrobiana foi analisada também em oito artigos; e a anti-inflamatória foi verificada em sete. O potencial terapêutico frente a distúrbios osteoarticulares foi alvo de estudo em quatro pesquisas; as doenças cardiovasculares foram avaliadas em cinco estudos e a ação neuropática foi verificada em seis artigos.

Seis estudos também avaliaram a ação do Noni em tratamentos e patologias odontológicas. Da mesma forma, sua ação no estresse oxidativo e no processo de envelhecimento foi estudada por seis artigos.

A ação anti-parasitária esteve presente em quatro estudos; sua ação no tratamento do etilismo, nos efeitos colaterais de tratamentos com medicações sintéticas e outros efeitos terapêuticos, somam-se seis artigos.

A figura 4 representa um gráfico com a distribuição das atividades terapêuticas de *Morinda citrifolia* mais encontradas nessa pesquisa.

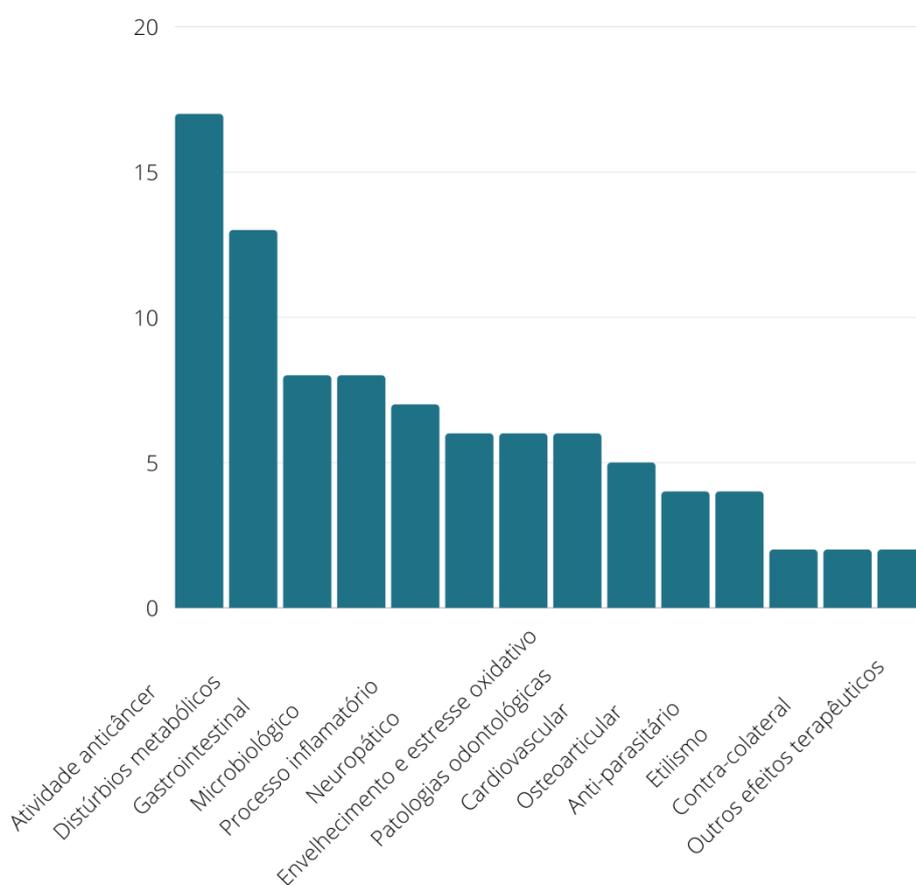


Figura 4: Gráfico com a distribuição das atividades terapêuticas de *Morinda citrifolia* encontradas nessa pesquisa.

Segundo Nelson, 2006 (35), todas as partes de *M. citrifolia* têm uso tradicional ou moderno registrado na literatura, incluindo raiz, tronco, casca, folhas e frutos. No presente trabalho, setenta artigos usaram a fruta para realização dos

experimentos; seguido das folhas, usadas em nove pesquisas. A raiz também foi utilizada, especialmente nos estudos sobre atividade anticâncer, o que se explica pela presença do damnacanthal e do nordamnacanthal, compostos com provável potencial anticâncer presentes nessa parte da planta. (69–71) Ainda foram encontradas pesquisas utilizando sementes e casca.

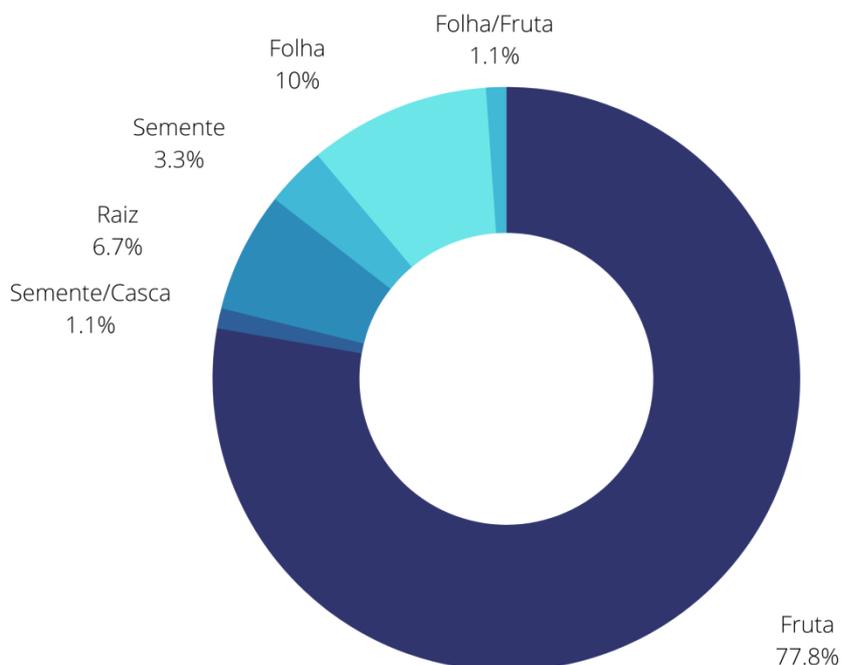


Figura 5: Partes das plantas utilizadas nos artigos selecionados.

Nos estudos sobre a atividade anticâncer, a maioria deles focou a atenção no damnacanthal, uma antraquinona extraída das raízes de *M. citrifolia*. Em 2012, Nualsanit *et al.* (70) avaliaram a capacidade de supressão do câncer colorretal por esta antraquinona, mostrando uma interrupção no crescimento celular, bem como indução da atividade da caspase nas células cancerígenas.

Da mesma forma, Aziz *et al.*, 2016 (27), testaram uma droga padrão para o tratamento do câncer de mama associada ao damnacanthal em uma linhagem de células humanas desse tipo de câncer. Esse composto aumentou significativamente a eficácia da droga padrão, sugerindo, assim, que essa abordagem terapêutica pode ser promissora no tratamento desse tipo de câncer.

Confirmando o potencial do damnacanthal, seu mecanismo molecular em células de linhagens tumorais foi investigado por Sukamporn *et al.*, 2016 (1), mostrando também que a antraquinona inibiu o crescimento dessas células.

Shaghayegh *et al.*, 2016 (72) e Shaghayegh *et al.*, 2017 (58) também avaliaram a ação do damnacanthal e do nordamnacanthal no modo de morte celular, atividade citotóxica e no mecanismo molecular de apoptose de células do carcinoma de células escamosas oral. E concluíram que esses compostos podem ser potencialmente usados como agentes antitumorais para terapia de câncer oral, pois exibiram efeitos citotóxicos seletivos contra as células cancerígenas, inibiram a proliferação/migração e ativaram a via de apoptose.

O mecanismo do efeito antitumoral do suco das frutas de *M. citrifolia* foi estudado ainda por Ma *et al.*, 2020 (73). Eles observaram uma inibição na proliferação, migração e invasão das células de câncer de pulmão, suprimindo efetivamente a formação do tumor nos camundongos estudados.

Também foram encontrados dados dos benefícios terapêuticos da espécie frente aos distúrbios metabólicos. Shoeb *et al.*, 2016 (62), utilizaram um modelo animal para avaliar os efeitos lipolipidêmicos do suco da fruta Noni em um quadro de hiperlipidemia induzida por uma dieta rica em gordura, trazendo como resultado que o suco foi capaz de reduzir significativamente o colesterol total, triglicerídeos, o colesterol LDL e aumentar o colesterol HDL. Da mesma forma, também em um modelo animal induzido por uma dieta rica em gordura, Beh *et al.*, 2018 (24), avaliaram os efeitos anti-obesidade e anti-hiperlipidêmicos do extrato de frutos de *M. citrifolia*, mostrando a capacidade de regular eficientemente o metabolismo de triglicerídeos e colesterol.

O extrato da fruta também mostrou-se eficaz na redução dos níveis de glicose plasmática, aumentando a secreção de insulina em um modelo animal diabético (74,75). Em concordância com esse resultado, a capacidade do suco de Noni em reduzir os níveis de glicose no sangue em um modelo animal foi comprovada no experimento de Rasbawati e Irmayani, 2019 (76).

Um dos usos também encontrados nessa pesquisa foi no tratamento de afecções dermatológicas. Kim *et al.*, 2020 (77), investigaram os efeitos da fruta fermentada de *M. citrifolia* em lesões semelhantes à dermatite atópica em um modelo animal. Na conclusão do estudo, eles observaram que a administração

oral do produto foi eficiente em aliviar significativamente as lesões e sintomas da enfermidade.

Para Mohd *et al.*, 2021 (78), as preparações à base de plantas são amplamente utilizadas na terapia dermatológica. Assim, eles investigaram a toxicidade do extrato etanólico da fruta de *M. citrifolia* aplicado na pele de um modelo animal. Os resultados mostraram que as dosagens testadas do extrato não foram tóxicas e podem, futuramente, servir de parâmetro para testes pré-clínicos.

Entre as patologias osteoarticulares, estudos em modelo animal mostraram que tanto o suco da fruta Noni, quanto o extrato das folhas foram capazes de inibir a progressão da artrite induzida (20,75).

Batista *et al.*, 2020 (25), avaliaram a ação anti-inflamatória dos polissacarídeos extraídos do Noni contra o dano intestinal em colite ulcerosa em camundongos. Concluíram que os polissacarídeos exibiram um efeito anti-inflamatório, reduzindo a infiltração de neutrófilos, o estresse oxidativo, a ação de citocinas pró-inflamatórias e a expressão de COX-2 em células inflamadas.

Souza *et al.*, 2018 (79), também mostraram uma redução da expressão de citocinas inflamatórias em camundongos induzidos à colite, confirmando o potencial anti-inflamatório do suco de Noni.

Conhecido por suas propriedades antimicrobianas, o suco de frutas do Noni inibiu o crescimento de várias espécies bacterianas (80). O óleo essencial de frutos de *M. citrifolia*, obtidos por hidrodestilação, também apresentou atividade antimicrobiana, mostrando-se eficaz contra fungos e bactérias (81).

O noni também mostrou-se eficaz no tratamento da dependência química do álcool (82,83); na terapia da doença de Parkinson induzida por rotenona em um modelo animal (84,85); e na esquizofrenia, também em um modelo animal, sugerindo que os principais bioativos da planta, escopoletina e rutina, podem aliviar os sintomas da doença (86).

Na presente pesquisa, também encontramos experimentos que avaliaram o uso de extratos das frutas do Noni em tratamentos odontológicos.

Como substância irrigadora utilizada na fase de preparo químico-mecânico de tratamentos endodônticos, observando, especialmente, a sua ação contra o *E. faecalis*, principal bactéria responsável pelo fracasso dessa terapia (47,48,55,56,87–91).

O hipoclorito de sódio (NaOCl) é a substância mais comumente utilizada para irrigação por suas excelentes propriedades antimicrobianas e solvente do tecido pulpar. Contudo, por apresentar efeito citotóxico aos tecidos periapicais, substâncias alternativas, como extratos de plantas, têm sido buscadas (48).

Alguns estudos mais antigos, como o de Bhardwaj *et al.*, 2013 (87), avaliaram a eficácia do suco de *M. citrifolia* na remoção de biofilmes intrarradiculares de *E. faecalis* em comparação com o hipoclorito de sódio a 1%, concluindo que este mostrou-se mais eficaz, apesar da baixa concentração utilizada.

Da mesma forma, Murray *et al.*, 2008 (90) e Podar *et al.*, 2015 (89), também avaliaram o suco de *Morinda citrifolia* em comparação com o hipoclorito de sódio, mas agora em uma concentração maior, 6% e 3%, respectivamente. Contudo, os dois estudos concluíram que o suco foi igualmente eficiente ao NaOCl na remoção dos microrganismos.

Entre os experimentos selecionados nesta pesquisa, Choudhary *et al.*, 2018 (47), concluíram que o NaOCl a 1% não foi eficaz na remoção completa de nenhum dos microrganismos testados, mas, ainda assim, mostrou melhor resultado em comparação ao suco de *M. citrifolia*.

Chatinya *et al.*, 2016 (48), concluíram que o NaOCl à 3% mostrou mais zonas de inibição dos microrganismos do que as substâncias derivadas de plantas, como *M. citrifolia*. Assim como no experimento realizado por Divia *et al.*, 2018 (56), o NaOCl a 5% também foi o mais eficaz na eliminação do *E. faecalis*; e o suco de *M. citrifolia* apresentou o menor efeito antibacteriano.

Contrariando esses resultados, Chandwani *et al.*, 2017 (55), mostraram que tanto o suco do Noni, quando o NaOCl a 1% foram significativamente eficientes na redução da população microbiana.

Essa discrepância nos resultados pode ser por diferenças na metodologia, no número da amostra, no percentual do NaOCl e na forma de preparo do suco de Noni.

A despeito da grande quantidade de estudos em torno dos efeitos terapêuticos de *M. citrifolia*, observou-se que os resultados de alguns deles são mais constantes, como a atividade anticâncer, que mostrou resultados bastante promissores; e o uso nos tratamentos endodônticos, que, em contrapartida, foram mais inconstantes e controversos.

Portanto, os dados coletados na presente pesquisa evidenciam o potencial terapêutico de *M. citrifolia*, seu promissor uso como medicamento fitoterápico e sugerem um caminho seguro para a realização de testes pré-clínicos e clínicos, assegurando-se do uso da cautela no desenvolvimento destes.

6. CONCLUSÃO

As evidências dessa revisão sistemática sugerem que a espécie *Morinda citrifolia* possui grandes potenciais terapêuticos e promissora aplicação medicinal. Observou-se o quão vasta é a literatura a respeito do uso medicamentoso da planta, contudo, ficou evidente que grande parte dos experimentos ainda é realizada no âmbito laboratorial, “*in vivo*” e “*in vitro*”.

Ainda assim, os resultados positivos obtidos nesses estudos evidenciam a capacidade do Noni em atenuar ou tratar inúmeras afecções, gerando indicadores que asseguram possíveis estudos pré-clínicos e clínicos em seres humanos.

REFERÊNCIAS

1. Sukamporn P, Rojanapanthu P, Silva G, Zhang X, Gritsanapan W, Baek SJ. Damnacanthal and its nanoformulation exhibit anti-cancer activity via cyclin D1 down-regulation. *Life Sci.* 1º de maio de 2016;152:60–6.
2. Nazzaro F, Fratianni F, Coppola R, Feo VD. Essential Oils and Antifungal Activity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2 de novembro de 2017;10(4):E86.
3. Veiga Junior VF, Pinto AC, Maciel MAM. Plantas medicinais: cura segura? *Quím Nova.* junho de 2005;28:519–28.
4. Mohd Zin Z, Abdul Hamid A, Osman A. Antioxidative activity of extracts from Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) root, fruit and leaf. *Food Chemistry.* 1º de agosto de 2002;78:227–31.
5. Badke MR, Budó M de LD, Alvim NAT, Zanetti GD, Heisler EV. Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. *Texto contexto - enferm.* junho de 2012;21:363–70.
6. Youngken HW, Jenkins HJ, Butler CL. Studies on *Morinda citrifolia* L. II. *J Am Pharm Assoc* Am Pharm Assoc. maio de 1960;49:271–3.
7. Wang M-Y, West BJ, Jensen CJ, Nowicki D, Su C, Palu AK, et al. *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol Sin.* dezembro de 2002;23(12):1127–41.
8. Poltronieri LS, Freire F das C de O, Verzignassi JR, Ferreira TP de S, Souza AC de AC. Primeiro registro de *Myrothecium roridum* em noni no Brasil. *Summa phytopathol.* fevereiro de 2009;35:69–69.
9. Hr B, M V. Fruit yield and cost of production in noni (*Morinda citrifolia* L.) as influenced by integrated nutrient management. *J Pharmacogn Phytochem.* 2018;7(3S):47–9.
10. Nelson, S.C. Noni cultivation in Hawaii. *Fruit and Nuts.* 4:1–4.
11. Saraphanchotiwitthaya A, Sripalakit P. Anti-inflammatory effect of *Morinda citrifolia* leaf extract on macrophage RAW 264.7 cells. *ScienceAsia.* 2015;41(1):5.
12. Whistler WA. Traditional and herbal medicine in the Cook Islands. *J Ethnopharmacol.* julho de 1985;13(3):239–80.
13. Sousa JA, Aquino ARL, Freire FDC, Neto P a. S. Produção de mudas de Noni (*Morinda citrifolia* L.). undefined [Internet]. 2010 [citado 16 de julho de 2021]; Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Produ%C3%A7%C3%A3o-de->

mudas-de-Noni-(Morinda-citrifolia-L.).-Sousa-Aquino/de9849f5f0de2f99c8a9fd06e492f364c617ac77

14. Barbosa A, Costa I, Zucolotto S, Giordani R. Morinda citrifolia: fatos e riscos sobre o uso do noni. Revista Fitos [Internet]. 2017 [citado 26 de agosto de 2021];11(2). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2446-4775.20170027>
15. CORREIA, A.A.S. et al. Caracterização química e físico-química da polpa do noni (Morinda citrifolia) cultivado no estado do Ceará. Alimentos e Nutrição. 2011;22(4):609–15.
16. Chan-Blanco Y, Vaillant F, Perez AM, Reynes M, Brillouet JM, Brat P. The noni fruit (Morinda citrifolia L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. J Food Compost Anal. 1º de janeiro de 2006;19(6–7):645–54.
17. Torres MAO, de Fátima Braga Magalhães I, Mondêgo-Oliveira R, de Sá JC, Rocha AL, Abreu-Silva AL. One Plant, Many Uses: A Review of the Pharmacological Applications of Morinda citrifolia. Phytother Res. julho de 2017;31(7):971–9.
18. Ulloa JA, Rosas Ulloa P, Ramirez Ramirez JC, Ulloa Rangel BE. EL NONI: PROPIEDADES, USOS Y APLICACIONES POTENCIALES. <http://fuente.uan.edu.mx/publicaciones/04-10/5.pdf> [Internet]. 2012 [citado 16 de julho de 2021]; Disponível em: <http://dspace.uan.mx:8080/xmlui/handle/123456789/824>
19. Nayak BS, Isitor GN, Maxwell A, Bhogadi V, Ramdath DD. Wound-healing activity of Morinda citrifolia fruit juice on diabetes-induced rats. J Wound Care. fevereiro de 2007;16(2):83–6.
20. Wan Osman WN, Che Ahmad Tantowi NA, Lau SF, Mohamed S. Epicatechin and scopoletin rich Morinda citrifolia (Noni) leaf extract supplementation, mitigated Osteoarthritis via anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-protease pathways. J Food Biochem. março de 2019;43(3):e12755.
21. Agüera PJR, Medina CAL, Abreu SMP, Larrarte JPM. Use of Morinda Citrifolia (Noni) and Moringa Oleifera in wine therapy for patients with osteoarthritis. Rev Cub de Reu. 2019;21(3):1–12.
22. Yoshitomi H, Zhou J, Nishigaki T, Li W, Liu T, Wu L, et al. Morinda citrifolia (Noni) fruit juice promotes vascular endothelium function in hypertension via glucagon-like peptide-1 receptor-CaMKK β -AMPK-eNOS pathway. Phytother Res. setembro de 2020;34(9):2341–50.
23. Wigati D, Anwar K, Sudarsono null, Nugroho AE. Hypotensive Activity of Ethanolic Extracts of Morinda citrifolia L. Leaves and Fruit in Dexamethasone-Induced Hypertensive Rat. J Evid Based Complementary Altern Med. janeiro de 2017;22(1):107–13.

24. Beh HK, Ismail Z, Seow L-J, Asmawi M, Ibrahim P, Murugaiyah V, et al. Investigation of Anti-obesity and Anti-hyperlipidemic Activities of *Morinda citrifolia* Fruits in Rat Model. *Chiang Mai Journal of Science*. 31 de maio de 2018;45.
25. Batista JA, Magalhães D de A, Sousa SG, Ferreira JDS, Pereira CMC, Lima JV do N, et al. Polysaccharides derived from *Morinda citrifolia* Linn reduce inflammatory markers during experimental colitis. *J Ethnopharmacol*. 10 de fevereiro de 2020;248:112303.
26. Lim S-L, Goh Y-M, Noordin MM, Rahman HS, Othman HH, Abu Bakar NA, et al. *Morinda citrifolia* edible leaf extract enhanced immune response against lung cancer. *Food Funct*. fevereiro de 2016;7(2):741–51.
27. Aziz MYA, Abu N, Yeap SK, Ho WY, Omar AR, Ismail NH, et al. Combinatorial Cytotoxic Effects of Damnacanthal and Doxorubicin against Human Breast Cancer MCF-7 Cells in Vitro. *Molecules*. 14 de setembro de 2016;21(9):E1228.
28. Abu N, Zamberi NR, Yeap SK, Nordin N, Mohamad NE, Romli MF, et al. Subchronic toxicity, immunoregulation and anti-breast tumor effect of Nordamnacantal, an anthraquinone extracted from the stems of *Morinda citrifolia* L. *BMC Complement Altern Med*. 27 de janeiro de 2018;18(1):31.
29. McClatchey W. From Polynesian healers to health food stores: changing perspectives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae). *Integr Cancer Ther*. junho de 2002;1(2):110–20; discussion 120.
30. Informe nº 25 de 2007 [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado 27 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/informes/copy_of_25de2007
31. Mohamad Shalan NAA, Mustapha NM, Mohamed S. Chronic toxicity evaluation of *Morinda citrifolia* fruit and leaf in mice. *Regul Toxicol Pharmacol*. fevereiro de 2017;83:46–53.
32. Del986 [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del0986.htm
33. Younos C, Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Misslin R, Mortier F. Analgesic and behavioural effects of *Morinda citrifolia*. *Planta Med*. outubro de 1990;56(5):430–4.
34. Tombolato A. Noni: Frutífera medicinal em introdução e aclimação no Brasil. [citado 16 de julho de 2021]; Disponível em: https://www.academia.edu/20333371/Noni_Frut%C3%ADfera_medicinal_e_m_introdu%C3%A7%C3%A3o_e_aclimata%C3%A7%C3%A3o_no_Brasil
35. Scot C Nelson. *Morinda citrifolia* (noni). 2006.

36. Palioto GF, Silva CFG, Mendes MP, Almeida VV, Rocha CLMSC, Tonin LTD. Composição centesimal, compostos bioativos e atividade antioxidante de frutos de *Morinda citrifolia* Linn (noni) cultivados no Paraná. *Rev bras plantas med.* 2015;59–66.
37. Palleschi G, Carbone A, Zanello PP, Mele R, Leto A, Fuschi A, et al. Prospective study to compare antibiotics versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. *Arch Ital Urol Androl.* 31 de março de 2017;89(1):45–50.
38. Levand O, Larson HO. Some chemical constituents of *Morinda citrifolia*. *Planta Med.* junho de 1979;36(2):186–7.
39. Silva C, Franco T, Jordão C. ANÁLISE FITOQUÍMICA E ENSAIO TOXICOLÓGICO DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Morinda citrifolia* (NONI). *Revista Brasileira Multidisciplinar.* 18 de outubro de 2016;19:34.
40. Rodrigues da Silva L, Queiroz de Medeiros PV, Andrade Leite G, Pereira Silva KJ, Mendonça V, Galdino da Silva G. Caracterização do fruto de *Morinda citrifolia* L. (noni). *Rev cuba plantas med.* março de 2012;17(1):93–100.
41. Thyagarajan S, Rethinam P, Pratap U. Pharmacological properties and clinical applications of *Morinda citrifolia* L. *Intl J Noni Res.* 1º de janeiro de 2015;10:1–18.
42. Yang X, Lin C, Cai S, Li W, Tang J, Wu X. Therapeutic effects of noni fruit water extract and polysaccharide on oxidative stress and inflammation in mice under high-fat diet. *Food Funct.* 29 de janeiro de 2020;11(1):1133–45.
43. Nelson SC. *Morinda citrifolia* (noni). :19.
44. Ali M, Kenganora M, Nandini C, Al Makkawi N, sn M. Chemoprotective effect of noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit juice against cisplatin-induced nephrotoxicity. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 12 de agosto de 2016;8:105–10.
45. Wang MY, Su C. Cancer preventive effect of *Morinda citrifolia* (Noni). *Ann N Y Acad Sci.* dezembro de 2001;952:161–8.
46. Lee D-S, Keo S, Cheng S-K, Oh H, Kim Y-C. Protective effects of Cambodian medicinal plants on tert-butyl hydroperoxide-induced hepatotoxicity via Nrf2-mediated heme oxygenase-1. *Mol Med Rep.* janeiro de 2017;15(1):451–9.
47. Choudhary E, Indushekar KR, Saraf BG, Sheoran N, Sardana D, Shekhar A. Exploring the role of *Morinda citrifolia* and *Triphala* juice in root canal irrigation: An ex vivo study. *J Conserv Dent.* agosto de 2018;21(4):443–9.

48. Chaitanya BV, Somisetty KV, Diwan A, Pasha S, Shetty N, Reddy Y, et al. Comparison of Antibacterial Efficacy of Turmeric Extract, *Morinda Citrifolia* and 3% Sodium Hypochlorite on *Enterococcus faecalis*: An In-vitro Study. *J Clin Diagn Res.* outubro de 2016;10(10):ZC55–7.
49. Ly HT, Nguyen MTP, Nguyen TKO, Bui TPQ, Ke X, Le VM. Phytochemical Analysis and Wound-Healing Activity of Noni (*Morinda Citrifolia*) Leaf Extract. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants.* 1º de outubro de 2020;26(4):379–93.
50. S. Konada *, S. Rentala, S. Dhurjeti and U. S. N. Murthy. CYTOPROTECTIVE EFFECTS OF MORINDA CITRIFOLIA (NONI) ON CULTURED LENS EPITHELIAL CELLS. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH.* 1º de maio de 2018;12:1989–93.
51. Hussain S, Tamizhselvi R, George L, Manickam V. Assessment of the Role of Noni (*Morinda citrifolia*) Juice for Inducing Osteoblast Differentiation in Isolated Rat Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells. *Int J Stem Cells.* 30 de novembro de 2016;9(2):221–9.
52. Anwar K, Wigati D, Sudarsono, Nugroho AE. Blood glucose reduction of combination of *Andrographis paniculata* (Burm.f) Ness and *Morinda citrifolia* L. ethanolic extract in neonatal streptozotocin-induced Type 2 diabetes mellitus rats. *International Food Research Journal.* 1º de janeiro de 2017;24:2153–60.
53. Abdul Majid N, Abdul Hamid A, Salleh SZ, Saari N, Abas F, Pak Dek MS, et al. Metabolomics approach to investigate the ergogenic effect of *Morinda citrifolia* L. leaf extract on obese Sprague Dawley rats. *Phytochem Anal.* março de 2020;31(2):191–203.
54. Almeida-Souza F, Cardoso F de O, Souza BV da C, do Valle TZ, de Sá JC, Oliveira IDS da S, et al. *Morinda citrifolia* Linn. Reduces Parasite Load and Modulates Cytokines and Extracellular Matrix Proteins in C57BL/6 Mice Infected with *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *PLoS Negl Trop Dis.* agosto de 2016;10(8):e0004900.
55. Chandwani M, Mittal R, Chandak S, Pimpale J. Effectiveness of *Morinda citrifolia* juice as an intracanal irrigant in deciduous molars: An in vivo study. *Dental Research Journal.* 1º de julho de 2017;14:246.
56. Divia AR, Nair MG, Varughese JM, Kurien S. A comparative evaluation of *Morinda citrifolia*, green tea polyphenols, and Triphala with 5% sodium hypochlorite as an endodontic irrigant against *Enterococcus faecalis*: An in vitro study. *Dent Res J (Isfahan).* abril de 2018;15(2):117–22.
57. Babaji P, Jagtap K, Lau H, Bansal N, Thajuraj S, Sondhi P. Comparative evaluation of antimicrobial effect of herbal root canal irrigants (*Morinda citrifolia*, *Azadirachta indica*, *Aloe vera*) with sodium hypochlorite: An in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent.* junho de 2016;6(3):196–9.

58. Shaghayegh G, Alabsi AM, Ali-Saeed R, Ali AM, Vincent-Chong VK, Ismail NH, et al. Effects of Damnacanthal and Nordamnacanthal on Proliferation, Apoptosis, and Migration of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(12):3333–41.
59. Müller JC, Botelho GGK, Bufalo AC, Boareto AC, Rattmann YD, Martins ES, et al. *Morinda citrifolia* Linn (Noni): in vivo and in vitro reproductive toxicology. *J Ethnopharmacol.* 21 de janeiro de 2009;121(2):229–33.
60. West BJ. Report of *Morinda citrifolia* chronic toxicity not applicable to commercial noni juice. *Regul Toxicol Pharmacol.* agosto de 2017;88:360–1.
61. West BJ, Su CX, Jensen CJ. Hepatotoxicity and subchronic toxicity tests of *Morinda citrifolia* (noni) fruit. *J Toxicol Sci.* outubro de 2009;34(5):581–5.
62. Shoeb A, Alwar MC, Shenoy PJ, Gokul P. Effect of *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit Juice on High Fat Diet Induced Dyslipidemia in Rats. *J Clin Diagn Res.* abril de 2016;10(4):FF06-10.
63. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews.* 1º de janeiro de 2015;4(1):1.
64. JBI. JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Joanna Briggs Institute Reviewers. Manua. 2014.
65. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. .The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. *BMJ*; Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/>
66. 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. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:3565427.
67. Sabu BS, Chandrashekar KT, Mishra R, Tripathi VD, Khatri H, Deo A. Evaluation of *Morinda citrifolia* (noni) fruit extract as a bone regenerative material in the treatment of periodontal intrabony osseous defects: Clinical and cone-beam computed tomography assessment. *J Indian Soc Periodontol.* abril de 2021;25(2):144–9.
68. Marchiori D, Zanello PP. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* to Treat Recurrent Cystitis in Breast Cancer Survivals. *In Vivo.* outubro de 2017;31(5):931–6.
69. Faltynek CR, Schroeder J, Mauvais P, Miller D, Wang S, Murphy D, et al. Damnacanthal is a highly potent, selective inhibitor of p56lck tyrosine kinase activity. *Biochemistry.* 26 de setembro de 1995;34(38):12404–10.

70. Nualsanit T, Rojanapanthu P, Gritsanapan W, Lee S-H, Lawson D, Baek SJ. Damnacanthal, a noni component, exhibits antitumorigenic activity in human colorectal cancer cells. *J Nutr Biochem*. agosto de 2012;23(8):915–23.
71. AZIZ MYA, OMAR AR, SUBRAMANI T, YEAP SK, HO WY, ISMAIL NH, et al. Damnacanthal is a potent inducer of apoptosis with anticancer activity by stimulating p53 and p21 genes in MCF-7 breast cancer cells. *Oncol Lett*. maio de 2014;7(5):1479–84.
72. Shaghayegh G, Alabsi AM, Ali-Saeed R, Ali AM, Vincent-Chong VK, Zain RB. Cell cycle arrest and mechanism of apoptosis induction in H400 oral cancer cells in response to Damnacanthal and Nordamnacanthal isolated from *Morinda citrifolia*. *Cytotechnology*. outubro de 2016;68(5):1999–2013.
73. Ma L, Lin G-B, Yang L-B, Cao J-L, Wang J, Chen Q, et al. *Morinda citrifolia* (Noni) Juice Suppresses A549 Human Lung Cancer Cells via Inhibiting AKT/Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway. *Chin J Integr Med*. 9 de julho de 2020;
74. Sinulingga S. Peer Review_Efficacy of *Morinda citrifolia* Fruit Extract to Increase Insulin Synthesis in Wistar Rats-Induced Diabetics. [Internet]. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*; 2018 [citado 16 de julho de 2021]. Disponível em: <https://repository.unsri.ac.id/37531/>
75. Kustiarini DA, Nishigaki T, Kanno H, To H. Effects of *Morinda citrifolia* on Rheumatoid Arthritis in SKG Mice. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(3):496–500.
76. Rasbawati, Irmayani. The effectiveness of addition of noni fruit (*Morinda citrifolia* L) in yoghurt on blood glucose levels of male mice (*Mus musculus*). *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci*. abril de 2019;247:012009.
77. Kim SH, Seong GS, Choung SY. Fermented *Morinda citrifolia* (Noni) Alleviates DNCB-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice through Modulating Immune Balance and Skin Barrier Function. *Nutrients*. 18 de janeiro de 2020;12(1):249.
78. Mohd FHR, Mohd RS, Sayuti NSA, Aliyu A, Mustapha NM, Bakar MZA, et al. Evaluation of dermal toxicity study of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* fruit in Sprague Dawley rats. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*. 28 de janeiro de 2021;51(1):101–9.
79. Souza AA, Costa AS, Campos DCO, Batista AHM, Sales GWP, Nogueira NAP, et al. Lipid transfer protein isolated from noni seeds displays antibacterial activity in vitro and improves survival in lethal sepsis induced by CLP in mice. *Biochimie*. junho de 2018;149:9–17.
80. Sina H, Dramane G, Tchekounou P, Assogba MF, Chabi-Sika K, Boya B, et al. Phytochemical composition and in vitro biological activities of *Morinda citrifolia* fruit juice. *Saudi J Biol Sci*. fevereiro de 2021;28(2):1331–5.

81. Holanda L, Bezerra GB, Ramos CS. Potent Antifungal Activity of Essential Oil from *Morinda Citrifolia* Fruits Rich in Short-chain Fatty Acids. *International Journal of Fruit Science*. 14 de setembro de 2020;20(sup2):S448–54.
82. Pandey V, Khan Y. Noni (*Morinda citrifolia* Linn.) fruit juice attenuates the rewarding effect of ethanol in conditioned place preference in mice. *Exp Anim*. 2016;65(4):437–45.
83. Khan Y, Pandey V. Methanolic Extract of *Morinda citrifolia* L. (Noni) Unripe Fruit Attenuates Ethanol-Induced Conditioned Place Preferences in Mice. *Front Pharmacol* [Internet]. 2016 [citado 16 de julho de 2021];0. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2016.00352/full>
84. Kishore Kumar SN, Deepthy J, Saraswathi U, Thangarajeswari M, Yogesh Kanna S, Ezhil P, et al. *Morinda citrifolia* mitigates rotenone-induced striatal neuronal loss in male Sprague-Dawley rats by preventing mitochondrial pathway of intrinsic apoptosis. *Redox Rep*. novembro de 2017;22(6):418–29.
85. Narasimhan KKS, Paul L, Sathyamoorthy YK, Srinivasan A, Chakrapani LN, Singh A, et al. Amelioration of apoptotic events in the skeletal muscle of intra-nigraly rotenone-infused Parkinsonian rats by *Morinda citrifolia*--up-regulation of Bcl-2 and blockage of cytochrome c release. *Food Funct*. fevereiro de 2016;7(2):922–37.
86. Pandey V, Vijeepallam K. Antipsychotic-like activity of scopoletin and rutin against the positive symptoms of schizophrenia in mouse models. *Exp Anim*. 30 de outubro de 2017;66(4):417–23.
87. Bhardwaj A, Velmurugan N, Sumitha, Ballal S. Efficacy of passive ultrasonic irrigation with natural irrigants (*Morinda citrifolia* juice, Aloe Vera and Propolis) in comparison with 1% sodium hypochlorite for removal of *E. faecalis* biofilm: an in vitro study. *Indian J Dent Res*. fevereiro de 2013;24(1):35–41.
88. Tyagi SP, Sinha DJ, Garg P, Singh UP, Mishra CC, Nagpal R. Comparison of antimicrobial efficacy of propolis, *Morinda citrifolia*, *Azadirachta indica* (Neem) and 5% sodium hypochlorite on *Candida albicans* biofilm formed on tooth substrate: An in-vitro study. *J Conserv Dent*. novembro de 2013;16(6):532–5.
89. Podar R, Kulkarni GP, Dadu SS, Singh S, Singh SH. In vivo antimicrobial efficacy of 6% *Morinda citrifolia*, *Azadirachta indica*, and 3% sodium hypochlorite as root canal irrigants. *Eur J Dent*. dezembro de 2015;9(4):529–34.
90. Murray PE, Farber RM, Namerow KN, Kuttler S, Garcia-Godoy F. Evaluation of *Morinda citrifolia* as an endodontic irrigant. *J Endod*. janeiro de 2008;34(1):66–70.

91. Das A, Kottoor J, Mathew J, Kumar S, George S. Dentine microhardness changes following conventional and alternate irrigation regimens: An in vitro study. *J Conserv Dent.* novembro de 2014;17(6):546–9.
92. Sharma K, Pachauri SD, Khandelwal K, Ahmad H, Arya A, Biala P, et al. Anticancer Effects of Extracts from the Fruit of *Morinda Citrifolia* (Noni) in Breast Cancer Cell Lines. *Drug Res (Stuttg).* março de 2016;66(3):141–7.
93. Huang C, Wei Y-X, Shen M-C, Tu Y-H, Wang C-C, Huang H-C. Chrysin, Abundant in *Morinda citrifolia* Fruit Water-EtOAc Extracts, Combined with Apigenin Synergistically Induced Apoptosis and Inhibited Migration in Human Breast and Liver Cancer Cells. *J Agric Food Chem.* 1º de junho de 2016;64(21):4235–45.
94. García-Vilas JA, Pino-Ángeles A, Martínez-Poveda B, Quesada AR, Medina MÁ. The noni anthraquinone damnacanthal is a multi-kinase inhibitor with potent anti-angiogenic effects. *Cancer Lett.* 28 de janeiro de 2017;385:1–11.
95. Boontha S, Kaewjaiboon N, Rattanatanyapat P, Nanto W, Taolam S, Buranrat B, et al. Cytotoxicity and cell migration suppression by noni fruit extract on Michigan Cancer Foundation-7 human breast cancer cells and development of topical microemulsions. *Pharmacognosy Magazine.* 10 de janeiro de 2018;14(59):499.
96. M. Ali, K. Mruthunjaya, C. Nandini, M. Nabeel, R. Anjali and S. N. Manjula. 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.* 1º de janeiro de 2018;305–12.
97. Ahmadi N, Mohamed S, Sulaiman Rahman H, Rosli R. Epicatechin and scopoletin-rich *Morinda citrifolia* leaf ameliorated leukemia via anti-inflammatory, anti-angiogenesis, and apoptosis pathways in vitro and in vivo. *J Food Biochem.* julho de 2019;43(7):e12868.
98. MHATRE BHAKTI, MARAR THANKAMANI. IN VITRO STUDIES ON THE SYNERGISTIC EFFECT OF MORINDA CITRIFOLIA L. (NONI) AND METHOTREXATE ON CYTOTOXICITY OF HELA CELL LINES. *Asian J Pharm Clin Res.* 2019;12:173–82.
99. Boontha S, Buranrat B, Pitaksuteepong T. Cytotoxic and antimigratory effects on michigan cancer foundation-7 cells of *Morinda citrifolia* L. leaf extract and formulation of tablets from extract. *Pharmacognosy Research.* 1º de janeiro de 2020;12:24.
100. Nathala J.M.P., Payasi A., Subba Rao M.V.S.S.T., Sindhu R., Manjula S.N. Chemoprotective activity of *Morinda Citrifolia* (noni) juice against anticancer drugs induced toxicity - A mechanistic approach. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences.* 1º de abril de 2020;11:7549–61.

101. Koch ER, Deo P. Nutritional supplements modulate fluorescent protein-bound advanced glycation endproducts and digestive enzymes related to type 2 diabetes mellitus. *BMC Complement Altern Med.* 1º de setembro de 2016;16:338.
102. Anantharaj A, Jeyakumar S, Sathya MM, Sunder J. Biochemical and Antioxidant effects in crossbred calves fed with *Morinda citrifolia*. *Journal of Applied Animal Research.* 1º de janeiro de 2017;45(1):252–5.
103. Yan Y-Q, Dai G-H, Jiang S-P, Lu Y, Tong Y-P, Wang P. [Effect of two kinds of fermented food on blood glucose and lipids in induced diabetic mice]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 8 de fevereiro de 2018;34(2):130–3.
104. Inada AC, Silva GT, Silva LPR da, Alves FM, Filiú WF de O, Asato MA, et al. Therapeutic Effects of *Morinda citrifolia* Linn. (Noni) Aqueous Fruit Extract on the Glucose and Lipid Metabolism in High-Fat/High-Fructose-Fed Swiss Mice. *Nutrients.* 10 de novembro de 2020;12(11):E3439.
105. Zhang K, Meng J, Li X, Tang X, Ma S, Lv Y, et al. Noni (*Morinda citrifolia* L.) wine prevents the oxidative stress and obesity in mice induced by high-fat diet. *Journal of Food Biochemistry.* 2020;44(11):e13460.
106. Lolok N, Sumiwi SA, Muhtadi A, Susilawati Y, Hendriani R, Ramadhan DSF, et al. Molecular docking and molecular dynamics studies of bioactive compounds contained in noni fruit (*Morinda citrifolia* L.) against human pancreatic α -amylase. *J Biomol Struct Dyn.* 8 de março de 2021;1–8.
107. Kuşat K, Kanbak G, Oğlakçı İlhan A, Kartkaya K, Inal M. *Morinda Citrifolia* (Noni) and Low Dose Aspirin Prevent Apoptotic Cell Death and Oxidative Stress on Isoproterenol Induced Myocardial Infarction in Rats. *Erciyes Tıp Dergisi/Erciyes Medical Journal.* 5 de dezembro de 2017;39:165–70.
108. Ishibashi Y, Matsui T, Isami F, Abe Y, Sakaguchi T, Higashimoto Y, et al. N-butanol extracts of *Morinda citrifolia* suppress advanced glycation end products (AGE)-induced inflammatory reactions in endothelial cells through its anti-oxidative properties. *BMC Complement Altern Med.* 4 de março de 2017;17(1):137.
109. Chong CLG, Othman F, Hussan F. Vascular Protective Effects of *Morinda citrifolia* Leaf Extract on Postmenopausal Rats Fed with Thermoxidized Palm Oil Diet: Evidence at Microscopic Level. *Int J Vasc Med.* 2018;2018:6317434.
110. Gu H, Boonanantanasarn K, Kang M, Kim I, Woo KM, Ryoo H-M, et al. *Morinda citrifolia* Leaf Extract Enhances Osteogenic Differentiation Through Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling. *J Med Food.* janeiro de 2018;21(1):57–69.

111. Lin Y-L, Lin H-W, Chen Y-C, Yang D-J, Li C-C, Chang Y-Y. Hepatoprotective effects of naturally fermented noni juice against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *J Chin Med Assoc.* abril de 2017;80(4):212–21.
112. Coutinho de Sousa B, Reis Machado J, da Silva MV, da Costa TA, Lazo-Chica JE, Degasperi T do P, et al. *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit Juice Reduces Inflammatory Cytokines Expression and Contributes to the Maintenance of Intestinal Mucosal Integrity in DSS Experimental Colitis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:6567432.
113. Chong CLG, Hussan F, Othman F. Hepatoprotective Effects of *Morinda citrifolia* Leaf Extract on Ovariectomized Rats Fed with Thermoxidized Palm Oil Diet: Evidence at Histological and Ultrastructural Level. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:9714302.
114. Gadicherla V, Challa SR, Rao MVB, Kunda PK, Prudhvi R. *Morinda Citrifolia* (Noni) fruit protects the exocrine pancreatic dysfunction against L-arginine induced acute pancreatitis in rats. *Pharmacognosy Magazine.* 7 de janeiro de 2019;15(64):328.
115. Jin M, Wang Y, Yang X, Yin H, Nie S, Wu X. Structure characterization of a polysaccharide extracted from noni (*Morinda citrifolia* L.) and its protective effect against DSS-induced bowel disease in mice. *Food Hydrocolloids.* 1º de maio de 2019;90:189–97.
116. Yang X, Mo W, Zheng C, Li W, Tang J, Wu X. Alleviating effects of noni fruit polysaccharide on hepatic oxidative stress and inflammation in rats under a high-fat diet and its possible mechanisms. *Food Funct.* 30 de abril de 2020;11(4):2953–68.
117. Kongpuckdee S, Ungphaiboon S, Sungkharak S, Phadoongsombut N, Mahattanadol S. Efficacy of An Aqueous *Morinda citrifolia* Fruit Extract-Phytosome Gel in Treating Oral Inflammatory Ulcer in Rabbit Model. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(15):1699–710.
118. Almeida-Souza F, de Souza C da SF, Taniwaki NN, Silva JJM, de Oliveira RM, Abreu-Silva AL, et al. *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.* 31 de agosto de 2016;58:51–8.
119. Almeida-Souza F, Taniwaki NN, Amaral ACF, de Souza C da SF, Calabrese K da S, Abreu-Silva AL. Ultrastructural Changes and Death of *Leishmania infantum* Promastigotes Induced by *Morinda citrifolia* Linn. Fruit (Noni) Juice Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:5063540.
120. Almeida-Souza F, de Oliveira AER, Abreu-Silva AL, da Silva Calabrese K. In vitro activity of *Morinda citrifolia* Linn. fruit juice against the axenic amastigote form of *Leishmania amazonensis* and its hydrogen peroxide induction capacity in BALB/c peritoneal macrophages. *BMC Res Notes.* 18 de julho de 2018;11(1):492.

121. Narasingam M, Vijeepallam K, Mohamed Z, Pandy V. Anxiolytic- and antidepressant-like activities of a methanolic extract of *Morinda citrifolia* Linn. (noni) fruit in mice: Involvement of benzodiazepine-GABAergic, serotonergic and adrenergic systems. *Biomed Pharmacother.* dezembro de 2017;96:944–52.
122. Pandy V, Narasingam M, Vijeepallam K, Mohan S, Mani V, Mohamed Z. The ethyl acetate fraction of a methanolic extract of unripe noni (*Morinda citrifolia* Linn.) fruit exhibits a biphasic effect on the dopaminergic system in mice. *Exp Anim.* 5 de agosto de 2017;66(3):283–91.
123. Chen J, Shi X, Chen Y, Liang H, Cheng C, He Q. Neuroprotective effects of chloroform and aqueous fractions of noni juice against t-Butyl hydroperoxide-induced oxidative damage in SH-SY5Y cells. *Food Nutr Res.* 2018;62.
124. Lee Y-V, Choi SB, Wahab HA, Lim TS, Choong YS. Applications of Ensemble Docking in Potential Inhibitor Screening for *Mycobacterium tuberculosis* Isocitrate Lyase Using a Local Plant Database. *J Chem Inf Model.* 28 de maio de 2019;59(5):2487–95.
125. Santos TRJ, de Aquino Santana LCL. Antimicrobial potential of exotic fruits residues. *South African Journal of Botany.* 1º de agosto de 2019;124:338–44.
126. Rafi Shaik M, Sharaf MAF, Li X, Yousuf S, Pan S-S. In vitro antimicrobial activity and comparison of the herbal extracts and sodium hypochlorite against primary plaque colonizers. *FEMS Microbiol Lett.* 3 de março de 2021;368(4):fnab017.
127. Pratap UP, Hima L, Priyanka HP, ThyagaRajan S. Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit juice reverses age-related decline in neural-immune interactions in the spleens of old F344 rats. *J Ethnopharmacol.* 23 de fevereiro de 2017;198:363–71.
128. Pratap UP, Priyanka HP, Ramanathan KR, Raman V, Hima L, Thyagarajan S. Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit juice delays immunosenescence in the lymphocytes in lymph nodes of old F344 rats. *J Integr Med.* maio de 2018;16(3):199–207.
129. Zulissetiana EF, Susilawati. The Efficacy of Noni Fruit Methanol Extract (*Morinda citrifolia*) to Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) on Male Swiss Webster Mice Induced By Immobilization Stress. *J Phys: Conf Ser.* setembro de 2018;1095:012013.
130. Campos DCO, Costa AS, Luz PB, Soares PMG, Alencar NMN, Oliveira HD. *Morinda citrifolia* lipid transfer protein 1 exhibits anti-inflammatory activity by modulation of pro- and anti-inflammatory cytokines. *Int J Biol Macromol.* outubro de 2017;103:1121–9.

131. Duranti S, Mancabelli L, Mancino W, Anzalone R, Longhi G, Statello R, et al. Exploring the effects of COLOSTRONONI on the mammalian gut microbiota composition. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217609.
132. Subchi TDN, Andriani M. The effect of noni fruit (*Morinda citrifolia* L.) extract on interleukin 4 and interleukin 10 in Wistar rats, induced by pyrazinamide, ethambutol and levofloxacin. *Journal of Public Health in Africa* [Internet]. 30 de outubro de 2019 [citado 16 de julho de 2021];10(s1). Disponível em: <https://www.publichealthinafrica.org/index.php/jphia/article/view/1203>
133. Lee D, Yu JS, Huang P, Qader M, Manavalan A, Wu X, et al. Identification of Anti-Inflammatory Compounds from Hawaiian Noni (*Morinda citrifolia* L.) Fruit Juice. *Molecules*. 27 de outubro de 2020;25(21):E4968.
134. Wahyuningsih M. NONI (*Morinda citrifolia* L.) FRUIT EXTRACT POTENTIALLY MAINTAIN THE IMMUNE SYSTEM HOMEOSTASIS OF BALB/C MICE FROM DMBA AND CIGARETTE SMOKE EXPOSURE. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*. 1º de junho de 2020;9:1119–25.
135. Ezzat MI, Hassan M, Abdelhalim MA, El-Desoky AM, Mohamed SO, Ezzat SM. Immunomodulatory effect of Noni fruit and its isolates: insights into cell-mediated immune response and inhibition of LPS-induced THP-1 macrophage inflammation. *Food Funct*. 7 de abril de 2021;12(7):3170–9.
136. Marinho AD, Silveira JAM, Chaves-Filho AJM, Macedo DS, Carmo LD, Alencar NMN, et al. Protective Effects Of A Lipid Transfer Protein Isolated from *Morinda citrifolia* Seeds in Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Rev Bras Farmacogn*. 1º de agosto de 2020;30(4):568–76.
137. Yang F, Zhu W, Sun S, Ai Q, Edirisuriya P, Zhou K. Isolation and Structural Characterization of Specific Bacterial β -Glucuronidase Inhibitors from Noni (*Morinda citrifolia*) Fruits. *J Nat Prod*. 24 de abril de 2020;83(4):825–33.
138. Min SK, Oh J, Park J-B. The Effects of *Morinda citrifolia* (Noni) on the Cellular Viability and Osteogenesis of Stem Cell Spheroids. *Medicina (Kaunas)*. 5 de agosto de 2020;56(8):E389.

ANEXOS

TABELAS – *Morinda citrifolia*

Tabela 1: Atividade anticâncer

AUTOR/ANO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Lim et al., 2016 (26)	Investigar os efeitos imunestimulantes e supressores de tumor das folhas de <i>M. citrifolia</i> .	Câncer de pulmão	Estudo “ <i>in vivo</i> ”	Camundongos BALB/c	21 dias	Suprimiu o câncer, estimulando as respostas imunológicas inibindo vários marcadores moleculares e celulares envolvidos na proliferação e angiogênese das células cancerígenas.	Extrato etanólico das folhas de <i>M. citrifolia</i> .
Aziz et al. – 2016 (27)	Estudar os efeitos terapêuticos do damnacanthal associado à doxorrubicina em células de câncer de mama.	Câncer de mama	Estudo “ <i>in vitro</i> ”	Células humanas de câncer de mama (MCF-7)	24h, 48h e 72h	Doxorrubicina associado ao damnacanthal aumentou sua eficácia como medicamento anticancerígeno.	Damnacanthal – Raiz de <i>M. citrifolia</i> .
Sukamporn et al. – 2016 (1)	Investigar o mecanismo molecular do damnacanthal na expressão da ciclina D1 em diferentes linhagens de células cancerígenas.	Câncer	Estudo “ <i>in vitro</i> ”.	Linhagens de células cancerígenas.	24h – 96h	Inibiu o crescimento de várias linhagens de células cancerígenas, com uma diminuição na expressão da proteína ciclina D1.	Damnacanthal – Raiz de <i>M. citrifolia</i> .
Sharma et al., 2016 (92)	Testar diferentes frações da fruta Noni em linhagens celulares cancerígenas e não cancerígenas.	Câncer de mama	Estudo “ <i>in vitro</i> ”	Células humanas de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231 Células não cancerígenas HEK-293	24h, 48h e 72h	O extrato de acetato de etila apresentou uma ordem superior de perfil de atividade anticâncer <i>in vitro</i> .	Extratos das frutas de <i>M. citrifolia</i> (clorofórmio, acetato de etila, etanol e butanol).
Huang et al. – 2016 (93)	Avaliar a composição e o potencial biológico de <i>M. citrifolia</i> e seus efeitos anticâncer.	Câncer de mama e de fígado	Estudo “ <i>in vitro</i> ”	Células HepG2, Huh7 e MDA-MB-231.	72h e 96h	O tratamento com apigenina associada a crisina reduziu a viabilidade das células HepG2 e MDA-MB-231 e induziu apoptose.	Extrato aquoso de acetato de etila de frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Shaghayegh et. al. – 2016 (72)	Avaliar a atividade antiproliferativa/citotóxica e a capacidade de indução de apoptose do damnacanthal e nordamnacanthal	Carcinoma de células escamosas oral	Estudo “ <i>in vitro</i> ”	Linhagem celular de carcinoma de células escamosas oral humana.	72h	DAM e NDAM induziram um efeito citotóxico seletivo contra linhagens celulares cancerígenas.	Compostos isolados da raiz de <i>M. citrifolia</i> .

	no carcinoma de células escamosas oral.						
Shaghayegh et al. - 2017 (58)	Avaliar a citotoxicidade, efeito antiproliferativo, alterações morfológicas, modo de morte celular e migração celular induzida por damnacanthal e nordamnacanthal em células de carcinoma epidermóide oral.	Carcinoma epidermóide oral	Estudo "in vitro"	Linhagem celular de carcinoma de células escamosas oral humana.	24h, 48h e 72h.	Os compostos exibiram efeitos citotóxicos seletivos contra as células cancerígenas, inibiram a proliferação e migração e ativaram a via de apoptose.	Compostos isolados da raiz de <i>M. citrifolia</i> .
García-Vilas et al., 2017 (94)	Demonstrar o potencial do damnacanthal com o inibidor de quinase múltipla.	Inibidor da angiogênese – Tratamento de câncer e de outras doenças associadas a angiogênese.	Estudo "ex vivo" e "in vivo". Métodos de docking/Dinâmica molecular.	Ensaio de membrana corialantóide Ensaio de tampão Matrigel Ensaio de angiogênese em peixe-zebra	-	Damnacanthal pode ter potencial para o tratamento de câncer e outras doenças associadas a angiogênese.	Raiz de <i>M. citrifolia</i> .
Boontha et al., 2018 (95)	Investigar o efeito do extrato de fruta noni na citotoxicidade e supressão da migração celular em células de câncer de mama humano e desenvolver microemulsões tópicas.	Câncer de mama	Estudo "in vitro"	Células de câncer de mama humano Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7)	48h	Demonstrou que o extrato da fruta noni possui atividade antioxidante e pode inibir a viabilidade e a migração das células MCF-7. A ME tópica foi desenvolvida com sucesso, apresentando potencial para ser usada no tratamento tópico do câncer de mama.	Extrato da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Abu et al., 2018 (28)	Avaliar a toxicidade do nordamnacanthal, bem como sua capacidade em inibir a progressão do câncer.	Câncer de mama	Estudo "in vitro" e "in vivo"	Células MCF-7, MDA-MB231 e 4T1; Camundongos BALB/c	72h 28 dias	Nordamnacanthal não foi tóxico nos animais testados, reduziu a viabilidade de duas células de câncer de mama, MCF-7 e MDA-MB231, diminuiu o tamanho dos tumores 4T1 "in vivo" e aumentou o número de células T auxiliares, T citotóxicas e células NK.	Composto isolado da raiz de <i>M. citrifolia</i> .
Ali et al., 2018 (96)	Explorar a atividade antineoplásica de Noni Juice (NJ) e Divine Noni Gold (DNG).	Carcinoma ascítico de Ehrlich	Estudo "in vivo"	Camundongos albinos Swiss	14 dias	Diminuição no volume do tumor, na contagem de células viáveis, no peso corporal e aumento no tempo médio de sobrevivência;	Suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> .

						parâmetros hematológicos e marcadores bioquímicos séricos foram revertidos e mantidos em nível normal.	
Torres et al., 2019 (17)	Avaliar os efeitos do suco da fruta <i>M. citrifolia</i> e do extrato etanólico das folhas de <i>Annona muricata</i> sobre células tumorais de Ehrlich.	Tumor de Ehrlich	Estudo "in vivo"	Camundongos albinos Swiss	60 dias	Não interferiram no padrão de crescimento da ascite. Apenas a <i>M. citrifolia</i> mostrou significância na taxa de sobrevivência. As duas produziram atividade citotóxica em células T3T.	Suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Ahmadi et al., 2019 (97)	Investigar os efeitos anti-leucêmicos pré-clínicos do extrato de folha de <i>M. citrifolia</i> em células humanas leucêmicas e em modelo animal com leucemia induzida.	Leucemia	Estudo "in vivo" e "in vitro"	Camundongos BALB/c Células humanas leucêmicas	4 semanas	O extrato melhorou diretamente a leucemia via apoptose das células cancerosas, suprimiu a inflamação e a angiogênese sem qualquer toxicidade observável nos animais.	Extratos de folhas de <i>M. citrifolia</i> .
Bhakti e Thankamani, 2019 (98)	Avaliar o efeito anticâncer da combinação do extrato aquoso da fruta de <i>M. citrifolia</i> e do metotrexato (MTX) em uma linhagem de células cancerígenas.	Câncer	Estudo "in vitro"	Linhagem celular de câncer - HeLa	48h	O extrato de Noni foi capaz de induzir a inibição do crescimento, apoptose e parada do ciclo celular sozinho e em combinação com MTX.	Extrato aquoso da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Ma et al., 2020 (73)	Estudar o mecanismo de efeito antitumoral de <i>M. citrifolia</i> .	Câncer de pulmão	Estudo "in vivo" e "in vitro"	Linhas de células de câncer de pulmão (A549); Camundongos BALB/c	46 dias; 24h e 48h.	Induziu a apoptose, inibiu a proliferação, migração e invasão das células A549. Suprimiu efetivamente a formação de tumor em camundongos.	Suco fermentado das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Boontha et al., 2020 (99)	Determinar a atividade anticâncer do extrato da folha de <i>M. citrifolia</i> em células de câncer de mama, bem como formular comprimidos contendo o extrato para avaliar sua viabilidade.	Câncer de mama	Estudo "in vitro"	Células de câncer de mama Michigan Cancer Foundation 7 (MCF-7).	24h e 48h	O extrato pode diminuir a viabilidade celular das células cancerígenas; inibir a migração delas; induzir a morte celular na dose de 50 µg/mL do extrato por 48 h.	Extrato da folha de <i>M. citrifolia</i>
Nathala et al., 2020 (100)	Investigar os benefícios potenciais do Divine Noni Gold como um adjuvante à quimioterapia.	Atividade anti-câncer	Estudo "in vitro" e "in vivo"	Células normais (BEAS-2B). Camundongos albinos Swiss	-	Sem citotoxicidade; efeito citoprotetor contra a toxicidade da doxorubicina (DOX); citotóxico e	Suco das frutas de <i>M. citrifolia</i>

						<p> aumentou a eficácia da DOX frente as células cancerígena;. Efeito protetor contra a toxicidade testicular induzida por DOX.</p>	
--	--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Tabela 2: Distúrbios metabólicos

AUTOR/ANO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO /TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Shoeb et al., 2016 (62)	Avaliar os efeitos do suco da fruta noni sobre perfil lipídico sérico em modelo de rato dislipidêmico induzido por dieta rica em gordura.	Hiperlipidemia	Estudo "in vivo"	Camundongos Wistar machos	31 dias	Forneceu evidências da redução lipídêmica no sangue de camundongos expostos a uma dieta hiperlipidêmica.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Koch e Deo, 2016 (101)	Investigar o efeito inibitório de suplementos nutricionais líquidos contra α -amilase, α -glucosidase e formação de produtos finais de glicação avançada.	Diabetes mellitus Tipo 2	Estudo "in vitro"	Enzimas hidrolisantes de carboidratos	30 min.	O suco de Samoan noni apresentou os maiores efeitos inibitórios contra α -amilase.	Extrato das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Ananthraj et al., 2016 (102)	Investigar o efeito do extrato da fruta de <i>M. citrifolia</i> em parâmetros bioquímicos do sangue e propriedades antioxidantes em bezerros mestiços	Síndrome metabólica	Estudo "in vivo"	Bezerros mestiços (Jersey X Desi)	4 semanas	Resultados demonstraram efeito hipolipidêmico, hipoglicêmico e antioxidante de <i>M. citrifolia</i> em bezerros.	Extrato da fruta de <i>M. citrifolia</i>
Anwar et al., 2017 (52)	Avaliar o efeito hipoglicêmico da combinação de extrato etanólico de <i>A. paniculata</i> e extrato etanólico de <i>M. citrifolia</i> em modelo experimental de diabetes mellitus tipo 2.	Diabetes mellitus Tipo 2	Estudo "in vivo".	Camundongos Wistar machos	14 dias	A administração dos extratos na forma de tratamento único ou em combinação exibiu redução nos níveis de glicose no sangue.	Extrato etanólico de frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Algenstaedt et al., 2018 (66)	Demonstrar uma possível ação antidiabética do suco de Noni em pacientes diabéticos.	Diabetes mellitus Tipo 2	Ensaio clínico	Humanos	8 semanas	O consumo diário do suco de Noni por pacientes diabéticos resultou em uma diminuição média significativa da glicemia em jejum.	Frutas fermentadas de <i>M. citrifolia</i> .
Yan et	Investigar o	Diabetes	Estudo "in	Camundongos ICR	30 dias.	Tanto o suco de noni,	Suco de

al., 2018 (103)	efeito de alimentos fermentados, suco de noni e natto, na glicemia e lipídios em modelo experimental de diabetes.	mellitus	vivo".			quanto o natto podem reduzir os níveis de glicose no sangue em camundongos diabéticos induzidos e melhorar os lipídios do sangue.	Frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Beh et al., 2018 (24)	Estudar os efeitos anti-obesidade e anti-hiperlipidêmicos do extrato metanólico e fração de clorofórmio de frutos de <i>M. citrifolia</i>	Obesidade Colesterol alto	Estudo "in vivo"	Camundongos Sprague Dawley machos	30 dias	Frutas da <i>M. citrifolia</i> regulam eficientemente o metabolismo de triglicerídeos e colesterol em ratos induzidos por dieta rica em gordura.	Frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Sinulinga et al., 2018 (74)	Determinar a eficácia do Noni em aumentar a síntese de insulina em modelo animal diabético.	Diabetes mellitus	Estudo "in vivo".	Camundongos brancos.	7 dias.	A administração do extrato resultou em ganho de peso significativo, níveis mais baixos de glicose no plasma em jejum e secreção elevada de insulina.	Extrato da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Majid et al., 2019 (53)	Avaliou a capacidade ergogênica do extrato de folha de <i>M. citrifolia</i> .	Obesidade/Capacidade ergogênica	Estudo "in vivo"	Ratos Sprague Dawley machos	8 semanas	Demonstrou a propriedade ergogênica da <i>M. citrifolia</i> baseada na melhora da perturbação metabólica em ratos obesos exercitados.	Extrato de folha de <i>M. citrifolia</i> .
Rasbawati e Irmayani, 2018 (76)	Determinar a eficácia do extrato do suco de noni (<i>Morinda citrifolia</i> L) no ganho de peso corporal e nos níveis de glicose de camundongos.	Hiperglicemia	Estudo "in vivo"	Camundongos machos (<i>Mus musculus</i>)	3 dias	O resultado concluiu que a adição de fruta de <i>M. citrifolia</i> no iogurte reduziu efetivamente os níveis de glicose no sangue em camundongos machos.	Extrato do suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Inada et al., 2020 (104)	Avaliar os efeitos terapêuticos de duas doses diferentes do extrato aquoso da fruta de <i>Morinda citrifolia</i> em camundongos alimentados com dieta rica em gordura.	Síndrome metabólica	Estudo "in vivo"	Camundongos Swiss fêmeas e Camundongos Swiss machos	7 semanas	Nenhuma dose do extrato aquoso influenciou a maioria dos indicadores metabólicos estudados ou os parâmetros histológicos no fígado, pâncreas e tecido adiposo epididimal. A maior dose (AE 500) se mostrou eficaz em melhorar a tolerância à glicose.	Extrato aquoso da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Zhang et al., 2020 (105)	Avaliar como o vinho noni pode afetar o estresse oxidativo induzido por dieta rica em gordura e distúrbio do metabolismo lipídico em camundongos.	Obesidade Estresse oxidativo	Estudo "in vitro" e "in vivo".	Camundongos C57BL / 6J	13 semanas	Ingerir diariamente vinho de noni em dosagem específica pode prevenir o estresse oxidativo e a obesidade em camundongos com dieta rica em gordura	Frutas de <i>M. citrifolia</i> fermentadas
Lolok et al., 2021 (106)	Testar compostos contidos na fruta do noni contra a α -amilase pancreática humana por docking molecular e dinâmica	Diabetes mellitus Tipo 2	Estudo molecular	α -amilase pancreática humana	-	O ácido ursólico pode ser potencial na inibição da α -amilase pancreática humana, portanto, pode vir a ser um medicamento antidiabético.	Fruta de <i>M. citrifolia</i> .

	molecular.						
--	------------	--	--	--	--	--	--

Tabela 3: Distúrbios cardiovasculares

AUTOR/A NO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Kusat et al., 2017 (107)	Investigar os efeitos cardioprotetores, antiapoptóticos e antioxidantes do noni contra a isquemia miocárdica induzida.	Infarto agudo do miocárdio	Estudo "in vivo"	Camundongos Wistar machos	7 dias	O noni e a aspirina em baixa dose têm efeito protetor contra a lesão isquêmica do tecido cardíaco por meio de efeitos antiapoptóticos e antioxidantes.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Wigati et al., 2017 (23)	Avaliar o efeito da combinação dos extratos etanólicos das folhas e fruto da <i>M. citrifolia</i> em camundongos com hipertensão induzida.	Hipertensão	Estudo "in vivo"	Camundongos Wistar machos	7 dias	O tratamento com os extratos isolados ou em combinação mostrou uma redução na pressão arterial sistólica, diastólica e na frequência cardíaca.	Extrato etanólico das folhas e frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Ishibashi et al., 2017 (108)	Examinar os efeitos dos extratos de n-butanol de noni na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e reações inflamatórias em células endoteliais e veias umbilicais humanas (HUVECs).	Doenças cardiovasculares	Estudo "in vitro".	Veia umbilical humana (HUVEC)	4 a 24h	O presente estudo demonstrou pela primeira vez que os extratos de N-butanol de noni podem suprimir as reações inflamatórias induzidas por AGE (produtos finais de glicação avançada) em HUVECs.	Extratos das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Chong et al., 2018 (109)	Investigar os efeitos protetores do extrato de folha da <i>M. citrifolia</i> na estrutura aórtica e função cardiovascular de camundongos fêmeas ovariectomizadas.	Aterosclerose	Estudo "in vivo"	Camundongos Sprague Dawley	12 semanas	Foi relatado o mecanismo da propriedade antiaterosclerótica do extrato por meio da eliminação de lipídios e da atividade anti-inflamatória.	Extrato da folha de <i>M. citrifolia</i> .
Yoshitomi et al., 2020 (22)	Investigar os efeitos vasculares do suco de fruta do noni e caracterizar as vias de sinalização.	Hipertensão	Estudo "in vitro" e "in vivo".	Camundongos SHR/cp; Camundongos Wistar Kyoto; Células endoteliais da veia umbilical humana	6 semanas	Diminuiu a pressão arterial e a excreção urinária do óxido nítrico, sem alteração do peso e do volume urinário.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i>

Tabela 4: Distúrbios osteoarticulares

AUTOR/A NO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Hussain et al., 2016 (51)	Avaliar o efeito do suco da <i>M. citrifolia</i> sobre a taxa de proliferação da medula óssea e diferenciação de osteoblastos.	Fraturas ósseas ou deslocamento.	Estudo "in vitro"	Células tronco mesenquiais extraídas de medula óssea do camundongo.	7 dias	Os resultados sugerem que a <i>M. citrifolia</i> estimula a osteoblastogênese.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Gu et al., 2018 (110)	Examinar o efeito do extrato de noni nos mecanismos de diferenciação osteogênica.	Fratura e luxação óssea	Estudo "in vitro".	C2C12 Células do ligamento periodontal humano.	48h	O extrato de folha de Noni aumenta a diferenciação osteogênica.	Extrato aquoso da folha de <i>M. citrifolia</i> .
Kustiarini et al., 2019 (75)	Avaliaram o efeito anti-reumático do suco de fruta noni em artrite reumatoide induzida e a segurança dele em estudos de toxicidade subaguda e subcrônica.	Artrite reumatoide	Estudo "in vitro" e "in vivo".	Camundongos SKG; Camundongos BALB/c	4 semanas	Inibiu significativamente os escores artríticos e histopatológicos e foi considerado seguro em estudos de toxicidade.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Wan Osman et al., 2019 (20)	Investigar os efeitos anti-osteoartrite do extrato da folha de <i>M. citrifolia</i> contra a degradação e inflamação da cartilagem articular.	Osteoartrite	Estudo "in vivo" e "in vitro"	Ratos Sprague Dawley Discos de cartilagem bovina frescos	28 dias	Houve melhora na formação/reparo ósseo, na estrutura óssea subcondral, na força e integridade, bem como na síntese da cartilagem, ao suprimir a inflamação, a produção de óxido nítrico, o catabolismo articular por proteases e o estresse oxidativo.	Extrato de folha de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 5: Distúrbios gastrointestinais

AUTOR/A NO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Lin et al., 2017 (111)	Abordar os efeitos protetores do noni no aumento da capacidade antioxidante; regulação	Fibrose hepática	Estudo "in vivo"	Camundongos Wistar machos	8 semanas	Potencial protetor na fibrose hepática por meio do aumento das capacidades antioxidantes, diminuição do	Suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> .

	negativa do estresse inflamatório e inibição do acúmulo de colágeno.					estresse do retículo endoplasmático e do acúmulo de colágeno.	
Sousa et al., 2017 (112)	Mostrar os efeitos do suco de frutas do noni na interação das citocinas e na arquitetura intestinal em um modelo animal de colite.	Colite	Estudo "in vivo"	Camundongos C57BL/6	9 dias	Importante na inibição da inflamação, efeito imunomodulador, melhorando a arquitetura intestinal.	Suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Lee et al., 2017 (46)	Investigou as atividades hepatoprotetoras de 64 extratos de etanol bruto de plantas medicinais cambojanas em células derivadas do fígado humano.	Doenças hepáticas	Estudo "in vitro"	Células HepG 2 derivadas do fígado humano.	24h	Dentre as plantas medicinais testadas, a <i>M. citrifolia</i> apresentou alta atividade hepatoprotetora	Extrato etanólico das frutas de <i>Morinda citrifolia</i> .
Chong et al., 2019 (113)	Investigar os efeitos terapêuticos do extrato etanólico da folha da <i>M. citrifolia</i> na estrutura e função hepática.	Efeito hepatoprotetor	Estudo "in vivo".	Camundongos Sprague Dawley	90 dias	O extrato da folha de MC preveniu a esteatose hepática, aumentando a enzima antioxidante do fígado SOD e GPx, aumentando ALP, diminuindo a infiltração de lipídios do fígado, prevenindo danos mitocondriais e mantendo a histologia hepática normal.	Extrato etanólico das folhas de <i>Morinda citrifolia</i> .
Gadicherla et al., 2019 (114)	Avaliar o efeito protetor do extrato da fruta de <i>M. citrifolia</i> na pancreatite induzida por L-arginina em camundongos.	Pancreatite	Estudo "in vivo"	Camundongos Sprague-Dawley machos	7 dias	A administração de extrato da fruta da <i>M. citrifolia</i> mostrou um efeito protetor significativo, melhorando os níveis de enzimas antioxidantes, reduzindo os níveis elevados de amilase e lipase e protegendo contra a degradação do DNA.	Extrato da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Jin et al., 2019 (115)	Investigar o efeito protetor do polissacarídeo do suco de Noni na barreira da mucosa intestinal e no alívio dos sintomas da doença inflamatória intestinal.	Doença inflamatória intestinal (DII) – Doença de Crohn e Colite ulcerosa.	Estudo "in vivo" e "in vitro"	Camundongos machos C57BL/6	11 dias	Melhorou o diagnóstico clínico de colite aguda em camundongos com doença inflamatória intestinal.	Fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Yang et al., 2020 (116)	Investigar o mecanismo pelo qual o polissacarídeo da fruta noni melhorou o estresse oxidativo hepático e a inflamação por meio da modulação de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), a barreira intestinal e a microbiota	Doença hepática gordurosa não-alcoólica.	Estudo "in vivo"	Camundongos Sprague Dawley	5 semanas	Modulou a microflora intestinal e a produção de SCFA, reduziu a permeabilidade da barreira do cólon e a endotoxemia metabólica, aliviando o estresse oxidativo hepático e a inflamação.	Polissacarídeo da fruta de <i>M. citrifolia</i> .

	intestinal.						
Batista et al., 2020 (25)	Avaliar a ação anti-inflamatória dos polissacarídeos do Noni contra os danos intestinais em colite ulcerativa.	Colite ulcerativa	Estudo "in vivo"	Camundongos Swiss Machos	Após 18h de indução da colite, foram sacrificados . 30min antes, receberam as medicações .	Os polissacarídeos exibiram efeito anti-inflamatório, reduzindo a infiltração de neutrófilos, estresse oxidativo, ação de citocinas pró-inflamatórias e expressão de COX-2 em células colônicas inflamadas.	Frutas de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 6: Patologias Odontológicas

AUTOR/ANO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Chaitanya et al., 2016 (48)	Avaliar e comparar a eficácia antibacteriana de <i>M. citrifolia</i> e extrato de cúrcuma com NaOCl a 3% como irrigante de canal radicular.	Tratamento endodôntico	Estudo "in vitro"	<i>E. faecalis</i> e <i>S. aureus</i>	24h	Entre os irrigantes fitoterápicos, a morinda citrifolia apresentou maiores zonas de inibição.	Suco de <i>M. citrifolia</i> .
Chandwani et al., 2017 (55)	Avaliar a redução microbiana em molares decíduos usando o suco de <i>M. citrifolia</i> como solução irrigadora.	Tratamento endodôntico	Ensaio clínico e Estudo "in vitro"	Molares decíduos - Crianças	-	Os resultados do estudo confirmaram a eficácia antibacteriana do suco de <i>M. citrifolia</i> nos canais radiculares dos dentes decíduos.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Choudhary et al., 2018 (47)	Investigar a atividade antimicrobiana de preparações comerciais de suco de noni e suco de Triphala, usados como irrigantes endodônticos em comparação com 1% de NaOCl e 2% de clorexidina.	Tratamento endodôntico	Estudo "ex vivo" e "in vitro".	Dentes humanos permanentes unirradiculares extraídos.	24h/48h	Os efeitos antimicrobianos foram máximos para a clorexidina. Contudo, o suco de <i>M. citrifolia</i> e de Triphala também mostraram reduções significativas . Os irrigantes à base de plantas prometem se tornar irrigantes eficientes.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Divia et al., 2018 (56)	Comparar a eficácia antimicrobiana da <i>M. citrifolia</i> , polifenóis do chá verde e Triphala com o NaOCl 5% contra o <i>E. faecalis</i> .	Tratamento endodôntico	Estudo "in vitro".	Dentes pré-molares humanos.	5 minutos	A <i>M. citrifolia</i> apresentou o menor efeito antimicrobiano.	Extrato das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Kongpuckdee et al., 2020 (117)	Testar um gel bioadesivo tópico padronizado contendo extrato aquoso de <i>M. citrifolia</i> na cicatrização de úlceras orais.	Úlceras orais	Estudo "in vitro".	Coelhos brancos - Nova Zelândia	10 dias	O gel otimizado mostrou a melhor qualidade, uma textura lisa e homogênea com uma viscosidade e faixa de pH ideais, boa estabilidade física e química, maior porcentagem de	Extrato aquoso da fruta de <i>M. citrifolia</i> .

						liberação cumulativa de conteúdo fenólico total e de escopoletina.	
Sabu et al., 2021 (67)	Avaliar a eficácia do extrato das frutas de <i>M. citrifolia</i> na regeneração periodontal.	Doença periodontal/periodontopatia óssea.	Ensaio clínico	20 pessoas com indicação de terapia regenerativa periodontal	6 meses.	Observou-se uma redução média na profundidade da bolsa periodontal, ganho no nível de fixação do dente e aumento ósseo no grupo experimental.	Extrato das frutas de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 7: Atividade anti-parasitária

AUTOR/A NO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Almeida-Souza et al., 2016 A (118)	Analisar a atividade do suco de <i>M. citrifolia</i> sobre macrófagos peritoneais de BALB/c infectados com <i>L. amazonensis</i> .	Leishmaniose	Estudo "in vivo" e "in vitro".	Camundongos BALB/c <i>L. amazonensis</i>	24h e 72h	O tratamento pode aumentar a produção de óxido nítrico em macrófagos peritoneais, tendo um importante papel no combate às formas amastigostas de <i>L. amazonensis</i> .	Suco das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Almeida-Souza et al., 2016 B (119)	Avaliar a ação de <i>M. citrifolia</i> contra promastigotas de <i>L. infantum</i> e avalia as mudanças ultraestruturais causadas por tal tratamento.	Leishmaniose	Estudo "in vivo" e "in vitro"	Camundongos BALB/c <i>L. infantum</i>	24h e 72h	O suco de fruta de <i>M. citrifolia</i> apresentou atividade leishmanicida contra promastigota de <i>L. infantum</i> , causando alterações ultraestruturais.	Suco das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Almeida-Souza et al., 2016 C (54)	Avaliar a atividade antileishmaniana do suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> em modelo animal Infectado com <i>L. amazonensis</i> .	Leishmaniose	Estudo "in vivo"	Camundongos C57BL/6	30 e 60 dias	O suco de Noni é eficaz na redução da carga parasitária e no tamanho da lesão. Possui efeitos modulatórios na expressão de citocinas e proteínas da matriz extracelular.	Suco das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Almeida-Souza et al., 2018 (120)	Avaliar a composição fitoquímica do suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> , sua atividade antileishmaniana contra <i>L. amazonensis</i> , e sua capacidade de induzir H2O2 em macrófagos peritoneais.	Leishmaniose	Estudo "in vivo" e "in vitro"	Camundongos BALB/c.	24h, 48h e 72h	O suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> exibiu atividade antileishmaniana contra amastigotas axênicas de <i>L. amazonensis</i> .	Suco das frutas de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 8: Etilismo

AUTOR/ANO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PART
-----------	----------	--------	----------------	--------------------	---------------------	----------	----------------------

			ESTUDO		O		E DA PLANTA
Pandy e Khan, 2016 (82)	Investigar o efeito do Suco Tahitian Noni (TNJ) no comportamento compulsivo de busca por etanol.	Etilismo	Estudo "in vivo"	Camundongos machos ICR	28 dias	Redução significativa na procura por etanol, podendo ser utilizado no tratamento de dependência do álcool.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> - Tahitian Noni® Juice (TNJ)
Khan Pandy, 2016 (83)	Avaliar o efeito do extrato metanólico da fruta verde de <i>M. citrifolia</i> no comportamento compulsivo de busca por etanol.	Etilismo	Estudo "in vivo"	Camundongos machos ICR	28 dias	Frutas verdes de <i>M. citrifolia</i> podem ser utilizadas no desenvolvimento de novos medicamentos para combater a dependência do álcool.	Extrato metanólico de frutas verdes de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 9: Neuropatias

AUTOR/ANO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Kumar et al., 2016 (84)	Elucidar o efeito neuroprotetor de <i>M. citrifolia</i> contra apoptose neuronal em camundongos com doença de Parkinson induzida.	Doença de Parkinson	Estudo "in vivo"	Camundongos Sprague-Dawley	60 dias	A morte celular e a perda neuronal induzida pela rotenona foram reduzidas pelo tratamento com <i>M. citrifolia</i> .	Extrato acetato da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Narasimhan et al., 2016 (85)	Avaliar a eficácia da <i>M. citrifolia</i> na proteção da musculatura esquelética de camundongos com parkinsonismo induzido.	Doença de Parkinson	Estudo "in vivo"	Camundongos Sprague-Dawley machos	60 dias	A suplementação de <i>M. citrifolia</i> reverteu significativamente as alterações nos parâmetros bioquímicos e histológicos dos camundongos com Parkson.	Extrato de acetato de etila da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Pandy e Vijeepallam, 2017 (86)	Avaliar a atividade antipsicótica da escopoletina e da rutina, princípios bioativos de um extrato de <i>M. citrifolia</i> .	Esquizofrenia	Estudo "in vivo"	Camundongos ICR	30min – 2h	A escopoletina e a rutina podem aliviar os sintomas positivos da esquizofrenia de forma dose dependente	Extrato metanólico da fruta de <i>Morinda citrifolia</i> .
Narasingam et al., 2017 (121)	Avaliar os efeitos ansiolíticos e antidepressivos de um extrato de <i>M. citrifolia</i> em modelos animal.	Ansiedade e depressão	Estudo "in vivo"	Camundongos albinos Swiss	30/60 min	O efeito ansiolítico da fruta noni é mediado por sistemas benzodiazepínicos GABAérgicos e/ou serotoninérgicos (receptores 5-HT1A), enquanto o efeito antidepressivo é mediado por meio de sua interação com os sistemas serotoninérgicos e/ou noradrenérgico	Extrato metanólico das frutas de <i>M. citrifolia</i> .

Pandy et al. 2017 (122)	Examinar o efeito neuromodulador do extrato de <i>M. citrifolia</i> no sistema dopaminérgico.	Efeito antidopaminérgico	Estudo “in vivo”	Camundongos ICR	30min – 2h	s. O extrato pode possuir um efeito bifásico no sistema dopaminérgico, ou seja, um efeito antagonista em doses mais baixas e um efeito agonístico em doses mais altas.	Extrato metanólico da fruta verde de <i>M. citrifolia</i>
Chen et al., 2018 (123)	Investigar o efeito neuroprotetor e o mecanismo do extrato do suco de noni contra danos às células SH-SY5Y induzidos por hidroperóxido de terc-butila.	Efeito neuroprotetor	Estudo “in vitro” e “in vivo”.	Linha celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y; Camundongos Sprague Dawley	48h	A fração clorofórmica (CF) e a fração aquosa (AF) do suco de noni protegeram as células SH-SY5Y contra o estresse oxidativo induzido por hidroperóxido de terc-butila e a apoptose associada de forma eficaz.	Extrato do suco das frutas de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 10: Microbiológicas

AUTOR/ANO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Marchiori e Zanello, 2017 (68)	Avaliar a eficácia do extrato de N-acetilcisteína, D-manose e <i>M. citrifolia</i> , quando associado à antibioticoterapia, na redução da persistência de cistite recorrente.	Cistite bacteriana	Ensaio clínico	Seres humanos	6 meses	A associação de NAC, D-manose e extrato de fruta <i>Morinda citrifolia</i> melhorou a eficácia da terapia antibiótica, mantendo o resultado ao longo do tempo no combate ao efeito patogênico e resistência de bactérias uropatogênicas.	Extrato das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Palleschi et al., 2017 (37)	Encontrar uma alternativa natural à profilaxia com antibióticos para prevenir as ITU's em consequência de procedimentos de urodinâmica diagnóstica mini-invasiva.	Infecções do trato urinário (ITU's)	Ensaio clínico	Seres humanos	7 dias	A associação do D-manose, N-acetilcisteína e <i>M. citrifolia</i> demonstrou resultados semelhantes à antibioticoterapia na prevenção de ITU em pacientes submetidos ao exame urodinâmico.	Extrato das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Souza et al., 2018 (79)	Avaliar a atividade antibacteriana de uma proteína isolada de sementes de <i>M. citrifolia</i> e investigar seu efeito no manejo da sepse clínica.	Atividade antibacteriana e Sepse	Estudo “in vivo” e “in vitro”	Camundongos albinos Swiss; bactérias.	72h	A proteína reduziu o crescimento das bactérias em estudo; bem como, todos os animais tratados antes ou após a	Sementes de <i>M. citrifolia</i> .

						indução da sepse ainda estavam vivos 3 dias depois. Redução da perda de peso corporal, febre, leucocitose, lesão de órgãos e o nível de citocinas séricas inflamatórias.	
Lee et al., 2019 (124)	Rastrear potenciais inibidores de ICL - Isocitrato liase - um fator persistente para a sobrevivência do estágio dormente do Mycobacterium tuberculosis (MTB).	Tuberculose	Estudo "in vitro"	-	3 dias	Extratos brutos de Manilkara zapota, Morinda citrifolia , Vitex negundo e Momordica charantia mostraram alguma atividade inibidora.	Frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Santos e Santana, 2019 (125)	O potencial antibacteriano dos extratos dos resíduos de frutas dekopon, kiwi, mirtilo, sapoti, tamarillo e noni foi avaliado contra bactérias.	Atividade e antibacteriana	Estudo "In vitro"	Bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas.	24h	Os extratos da mistura de resíduos de semente e casca de noni em acetona 40-80%, etanol 40-80% e metanol 50-80% foram eficazes contra diversas bactérias.	Casca e sementes de <i>M. citrifolia</i> .
Holanda et al., 2020 (81)	Testar o óleo essencial de frutas de <i>M. citrifolia</i> obtido por hidrodestilação contra fungos e bactérias.	Atividade e antifúngica e antibacteriana	Estudo "in vitro"	Fungos e bactérias	-	Apresentou atividade antimicrobiana contra todos os microrganismos testados, principalmente contra os fungos <i>Candida albicans</i> e <i>C. utilis</i> .	Frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Rafi et al., 2021 (126)	Investigar os possíveis efeitos do própolis, suco de Noni e Neem sobre infecções bacterianas.	Infecções bacterianas na cavidade oral.	Estudo "in vitro".	Bactérias	-	Própolis, suco de Noni e A. poem er são irrigantes biocompatíveis em dentes permanentes com placas bacterianas primárias ou em estágio avançado.	Suco das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Sina et al., 2021 (80)	Realizar análise fitoquímica e avaliar as atividades antioxidante e antibacteriana das frutas de <i>Morinda citrifolia</i> .	Atividade e antioxidante e antibacteriana.	Estudo "in vitro".	Bactérias usadas no teste antibacteriano: <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. oralis</i> , <i>E. faecalis</i> e <i>E. coli</i> .	48h	O suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> mostrou atividade antioxidante dose-dependente e antibacteriana contra <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. oralis</i> , <i>E. faecalis</i> e <i>E. coli</i> .	Suco das frutas de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 11: Envelhecimento e estresse oxidativo

AUTOR/ANO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/ TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Pratap et al., 2017 (127)	Avaliar os efeitos do suco de noni nos mecanismos moleculares envolvidos na modulação relacionada à idade.	Envelhecimento	Estudo "in vivo" e "in vitro"	Camundongos F344	60 dias	Efeitos benéficos sobre a imunidade, aumentando a produção de citocinas Th1 e diminuindo a expressão de marcadores inflamatórios, melhorando interações neural-ímmunes por meio da transdução de sinal intracelular e prevenção da geração de radicais livres no baço.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Pratap et al., 2018 (128)	Avaliar os efeitos do suco de Noni na neuroimunomodulação de linfócitos linfonodais de camundongos F344.	Doenças associadas ao envelhecimento.	Estudo "in vivo" e "in vitro"	Camundongos F344	60 dias	O suco de noni aumentou as funções imunológicas e as atividades de enzimas antioxidantes; suprimiu os fatores de transcrição da sinalização pró-inflamatória.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Zulissetiana e Susilawati, 2018 (129)	Determinar o efeito do extrato metanólico da fruta Noni sobre os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro em modelo experimental.	Estresse oxidativo; processo de envelhecimento.	Estudo "in vivo".	Camundongos Swiss Webster	21 dias	O extrato metanólico de <i>M. citrifolia</i> pode aumentar significativamente os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro devido ao estresse.	Extrato metanólico da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Konada et al., 2018 (50)	Investigar o envolvimento do Noni na proteção contra o estresse oxidativo de células epiteliais.	Catarata (efeito antioxidante)	Estudo "in vitro".	Células epiteliais do cristalino humanas e de frango.	6 dias; 0, 3, 6 e 12h.	O suco e o extrato de Noni preservaram as funções fisiológicas das células epiteliais do cristalino humano e de frango quando submetidas ao estresse oxidativo.	Extrato de frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Yang et al., 2020 (42)	Investigar os efeitos do Noni no estresse oxidativo e inflamação em modelo animal sob dieta rica em gordura.	Estresse oxidativo e inflamação.	Estudo "in vivo"	Camundongos Kunming	4 semanas	O extrato aquoso e o polissacarídeo reduziram o ganho de peso corporal, o peso relativo do fígado e da gordura abdominal de	Extrato aquoso e polissacarídeos das frutas de <i>M. citrifolia</i> .

						camundongos	
Ly et al., 2020 (49)	Explorar as atividades antibacteriana, antiinflamatória, antioxidante e a eficácia na cicatrização de feridas do extrato da folha de <i>M. citrifolia</i> .	Atividades antioxidante, antiinflamatória e cicatrizante	Estudo “ <i>in vivo</i> ” e “ <i>in vitro</i> ”	Camundongos albinos Swiss; Coelho da linha Nova Zelândia; Bactérias.	11 dias	Foi ativo contra as bactérias testadas; atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e cicatrizantes; e causou irritação insignificante na pele de coelho.	Extrato da folha de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 12: Processos Inflamatórios

AUTOR/ANO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Campos et al., 2017 (130)	Investigar os mecanismos subjacentes à atividade antiinflamatória de uma proteína de transferência de lipídios termoestável isolada de sementes de noni em modelo animal.	Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva.	Estudo “ <i>in vivo</i> ”	Camundongos Swiss machos	3h	Inibiu a migração celular e a formação de edema de pata demonstrando capacidade de mitigar significativamente e a produção das citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α e de promover aumento na produção da citocina anti-inflamatória IL-10.	Sementes de <i>M. citrifolia</i> .
Duranti et al., 2019 (131)	A capacidade do COLOSTRONO de influenciar a composição da microbiota intestinal, sua permeabilidade e respostas inflamatórias sistêmicas.	Microbiota intestinal Respostas inflamatórias	Estudo “ <i>in vivo</i> ”	Camundongos Groningen	12 dias	COLOSTRONO é um suplemento alimentar que preserva a homeostase da microbiota intestinal.	Suco da fruta de <i>M. citrifolia</i> .
Subchi et al. – 2019 (132)	Analisar o efeito de <i>M. citrifolia</i> em imunomodulação	Reação inflamatória advinda do protocolo medicamentoso para tratamento da tuberculose.	Estudo “ <i>in vitro</i> ”.	Camundongos Wistar	2 meses de tratamento nos ratos.	A administração de <i>M. citrifolia</i> influencia significativamente e na produção de citocinas.	Extrato de <i>M. citrifolia</i> .
Lee et al., 2020 (133)	Identificar compostos presentes no suco de frutas Noni, que apresentem atividade anti-inflamatória.	Atividade anti-inflamatória	Estudo “ <i>in vitro</i> ”	Células RAW 264,7	24h – 48h	O estudo isolou cinco compostos do suco de Noni e avaliou sua atividade anti-inflamatória, mostrando inibição da resposta inflamatória em macrófagos RAW 264,7.	Suco de frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Kim et al., 2020 (77)	Avaliar os efeitos protetores de <i>M. citrifolia</i> fermentada em um modelo de dermatite atópica	Dermatite atópica	Estudo “ <i>in vivo</i> ”	Camundongos NC/Nga	4 semanas	Melhorou as lesões e sintomas da dermatite atópica,	Extrato de frutas de <i>M. citrifolia</i> .

	induzida.					modulou beneficemente o equilíbrio imune Th1/Th2, bem como as respostas imunes Th17 e Th22 e reduziu a infiltração de células inflamatórias.	
Wahyuningsih et al., 2020 (134)	Avaliar o potencial do extrato de fruta noni para manter o equilíbrio do sistema imunológico exposto à DMBA-CS, fumaça do cigarro.	Homeostase do sistema imunológico exposto à fumaça do cigarro.	Estudo "in vivo"	Camundongos BALB/c	5 semanas	Auxilia na manutenção do metabolismo, no processo de recuperação/prevenção da perda de peso do fígado e protege o sistema imunológico contra os efeitos nocivos do DMBA e da fumaça do cigarro.	Extrato das frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Ezzat et al., 2020 (135)	Triar atividade imunomoduladora do extrato total, frações e compostos isolados de frutas Noni para identificar seus compostos bioativos.	Resposta imune Imunossupressão	Estudo "in vivo" e "in vitro".	Camundongos BALB/c Macrófagos THP-1	16 dias	A <i>M. citrifolia</i> é um agente imunomodulador promissor, sua atividade pode estar relacionada aos seus constituintes polifenólicos, esteróis e triterpenos.	Extrato etanólico das frutas de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 13: Efeito contra-colateral

AUTOR/ANO	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/ TIPO DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENTO	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PARTE DA PLANTA
Marinho et al., 2020 (136)	Investigar os efeitos protetores de uma proteína de transferência lipídica isolada de sementes de <i>M. citrifolia</i> contra a nefrotoxicidade induzida por gentamicina em modelos experimentais.	Nefrotoxicidade induzida por gentamicina.	Estudo "in vitro" e "in vivo"	Camundongos Wistar Linha celular tubular epitelial proximal de macaco Rhesus (LLC-MK2).	7 dias	Encontraram considerável ação protetora da proteína contra a nefrotoxicidade induzida por gentamicina.	Sementes de <i>M. citrifolia</i> .
Yang et al., 2020 (137)	Avaliar quatro inibidores da bactéria intestinal β -glucuronidase e de enzimas digestivas presentes no extrato da fruta de <i>M. citrifolia</i> .	Diarreia induzida por irinotecano, um fármaco utilizado no tratamento de câncer.	Estudo "in vitro"	Bactéria intestinal β -glucuronidase.	-	Os compostos mostraram inibição potente contra a bactéria e pouca ou nenhuma ação sobre as enzimas digestivas.	Extrato de frutas de <i>M. citrifolia</i> .

Tabela 14: Outros efeitos terapêuticos

AUTOR/AN O	OBJETIVO	DOENÇA	MODELO/TIP O DE ESTUDO	ESPÉCIME UTILIZADO	TEMPO DE TRATAMENT O	DESFECHO	TIPO DE EXTRATO/PAR TE DA PLANTA
Min et al., 2020 (138)	Avaliar os efeitos do Noni sobre a manutenção da morfologia, a melhoria da viabilidade celular e o realce da osteogênese das células-tronco.	Diferenciação osteogênica	Estudo “in vitro”	Células-tronco derivadas da gengiva.	1, 3, 5 e 7 dias.	O extrato de Noni pode ser aplicado para a diferenciação osteogênica aprimorada de esferóides de células-tronco.	Extrato de frutas de <i>M. citrifolia</i> .
Mohd et al., 2021 (78)	Investigar a toxicidade do extrato etanólico da fruta <i>M. citrifolia</i> na pele de modelo animal.	Terapias dermatológicas	Estudo “in vivo”	Camundongos Sprague Dawley fêmeas	14 e 28 dias.	Não indicou mortalidade e mudanças repentinas na aparência física e comportamento. Sem alterações significativas no peso corporal, peso relativo do órgão, valores hematológicos e bioquímicos. Nenhuma alteração microscópica foi detectada na avaliação do fígado, rins e pele.	Extrato etanólico das frutas de <i>M. citrifolia</i> .