

Efeito modulador do Noni (*Morinda citrifolia*) sobre a ação carcinogênica da doxorubicina em *Drosophila melanogaster*

*Modulatory effect of Noni (Morinda citrifolia) under the
carcinogenicity effect of doxorubicin on Drosophila melanogaster*

Taís Aparecida Gomes Reis

Graduanda do curso de Medicina (UNIPAM)

E-mail: tatareis9489@gmail.com

Laura Melo Rosa

Graduanda do curso de Medicina (UNIPAM)

E-mail: lauramelo@unipam.edu.br

Nathália Diniz Andrade Porto

Graduanda do curso de Medicina (UNIPAM).

E-mail: nathaliadap@unipam.edu.br

Bethânia Cristhine de Araújo

Professora orientadora; Docente do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

E-mail: bethania@unipam.edu.br

Resumo: A *Morinda citrifolia*, conhecida como noni, é uma planta popularmente utilizada para fins medicinais devido ao potencial efeito terapêutico e os prováveis benefícios no tratamento de tumores. O presente estudo objetivou analisar o efeito anticarcinogênico do noni por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais (ETT) em *Drosophila melanogaster*. Trata-se de um estudo experimental em que as larvas foram tratadas com doxorubicina (DXR), água osmose reversa e extrato aquoso da polpa do fruto noni, em diferentes concentrações. Os resultados revelaram que o teste foi sensível à indução tumoral e que o noni apresentou atividade anticarcinogênica, visto que houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nas frequências de tumores identificados com a presença de noni, quando comparadas à frequência de tumores no controle positivo, isoladamente. Conclui-se que, nas condições experimentais testadas, o noni apresentou efeito modulador sobre danos induzidos pela doxorubicina, em células somáticas de *D. melanogaster*.

Palavras-chave: Anticarcinogênico. Doxorubicina. *Drosophila melanogaster*.

Abstract: *Morinda citrifolia*, known as noni, is a plant popularly used for medicinal purposes, due to the potential therapeutic effect and the likely benefits in the treatment of tumors. The present study aimed to analyze the anticarcinogenic effect of noni using the test for detecting epithelial tumor (ETT) clones in *Drosophila melanogaster*. This is an experimental study in which the larvae were treated with doxorubicin (DXR), reverse osmosis water and the aqueous extract of the pulp of the noni fruit, in different concentrations. The results revealed that the test was sensitive to tumor induction and that noni had anticarcinogenic activity, since there was a

statistically significant difference ($p < 0.05$) in the frequencies of tumors identified with the presence of noni, when compared to the frequency of tumors in the positive control, isolated. It was concluded that, in the experimental conditions tested, noni showed a modulating effect on damage induced by doxorubicin in somatic cells of *D. melanogaster*.

Keywords: Anticarcinogenic. Doxorubicin. *Drosophila melanogaster*.

1 INTRODUÇÃO

A sociedade está vivenciando uma crescente incidência do número de casos de câncer. Esse aumento é identificado no Brasil e no mundo. O impacto epidemiológico desse fato faz-se visível na maior necessidade de cobertura das ações de saúde, visando ao seu controle, principalmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (SILVA, 2017). No Brasil, previu-se, no biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer. Além disso, a estimativa global foi a de que o câncer em 2018 tivesse 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes. Por fim, considera-se que 1/5 dos homens e 1/6 das mulheres vão desenvolver algum tipo de câncer durante a sua vida, enquanto a probabilidade de óbito é estimada em 1/8 homens e 1/11 mulheres (SANTOS; LAHLOU; ORSOLIN, 2018).

O câncer é uma doença que advém de alterações da diferenciação e do crescimento celular, já a carcinogênese é considerada um processo de várias etapas de mutações genéticas e de alterações epigenéticas do DNA (GROSSMAN; PORTH, 2015). Embora a maior parte dos cânceres surja esporadicamente, alguns grupos de cânceres advêm de uma herança hereditária, por exemplo, de uma mutação, passada de geração em geração, em um gene (KASPER *et al.*, 2017). Portanto, tanto os fatores genéticos, quanto os ambientais contribuem para o surgimento do câncer, mas a influência ambiental é considerada um dos fatores de risco predominante (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

A utilização de plantas para o tratamento de doenças é uma prática comum que está associada à ideia de redução de efeitos colaterais ou à tendência mundial do uso de produtos naturais (COSTA, 2016). No Brasil, o uso de plantas medicinais, fitoterápicos e outros métodos não tradicionais de tratamento foram aprovados, em 2006, no Sistema Único de Saúde (SUS), pela Política Integrativa e Complementar (PNPIC). Tal política tem como objetivo ampliar o atendimento na Atenção Básica à Saúde, por meio da utilização das Práticas Integrativas e Complementares (PIC) à medicina convencional (ZENI *et al.*, 2017). Acredita-se que a utilização das PIC na Atenção Básica de Saúde proporciona o atendimento humanizado e integral ao paciente (CARVALHO; NÓBREGA, 2017).

Uma das plantas medicinais com potencial uso nas PIC's é a *Morinda citrifolia*, que tem seu fruto popularmente conhecido como noni. Essa planta é nativa do sudeste da Ásia, da Indonésia e da Polinésia, mas adaptou-se bem às características edafoclimáticas do Brasil (BARBOSA, 2017). A *M. citrifolia* é usada pela população da Indonésia há mais de 2000 anos. Em vários países, está sendo consumida principalmente em forma de suco, com a finalidade antibacteriana, antiviral,

antifúngica, anticarcinogênica, anti-helmíntica, analgésica, hipotensora e anti-inflamatória (SOTO *et al.*, 2017).

Mesmo sob tratamento quimioterápico, o paciente com câncer tem muitas repercussões associadas às reações adversas, à resistência das drogas e à especificidade de tecidos alvos. Desse modo, surge o interesse em desenvolver drogas que superem esses problemas. Assim, aparece como possibilidade a aplicação de compostos naturais, à base de plantas, por exemplo, que podem afetar múltiplos alvos, mas que, ao mesmo tempo, apresentam menor efeito colateral (AUNG *et al.*, 2017).

Segundo Pimentel e colaboradores (2016), apesar de existirem estudos científicos sobre a *Morinda citrifolia*, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) julga que o fruto não apresenta um histórico de consumo no Brasil, por isso não há evidências que justifiquem o uso do noni como alimento ou medicamento. Portanto, essa restrição existirá até que os requisitos legais sejam atendidos, sendo assim fundamentais novos estudos para o embasamento científico que subsidiem sua liberação como planta/ fruto medicinal.

Ainda assim, o noni está sendo utilizado pela medicina popular para o tratamento de diversas doenças, inclusive para prevenção e tratamentos neoplásicos. Porém, há poucos estudos com comprovação científica sobre seus efeitos carcinogênicos. Nesse sentido, o desenvolvimento do presente trabalho é de grande relevância, uma vez que visa a analisar o efeito anticarcinogênico do noni (*Morinda citrifolia*) por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais (ETT) em *Drosophila melanogaster*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental, que foi conduzido no Laboratório de Citogenética e Mutagênese (LABCIM) do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM), tendo como finalidade analisar a influência do noni (*Morinda citrifolia*) na proteção contra tumores, utilizando a espécie *Drosophila melanogaster* como organismo modelo.

O cloridato de doxorubicina (DXR) foi usado como controle positivo. O medicamento é comercializado como Adriblastina® RD, é produzido e embalado por Actavis Italy S.p.A., Nerviano, Milão – Itália; registrado e importado por LABORATÓRIOS PFIZER LTDA. O medicamento foi utilizado, nesse estudo, na concentração de 0,4 mM, devido às suas propriedades comprovadamente genotóxicas e carcinogênicas (SILVA; SANTOS; ORSOLIN, 2017).

O experimento foi realizado mediante a utilização de duas linhagens mutantes de *D. melanogaster* (*wts* e *mwh*). A linhagem *wts* foi cedida pelo *Bloomington Drosophila Stock Center*, da Universidade de Indiana, EUA, com o número de registro: Bloomington/7052. Já a linhagem *mwh/mwh* foi cedida pelo Dr. Ulrich Graf do *Physiology and Animal Husbandry, Institute of Animal Science, ETH Zurich, Schwerzenbach, Suíça*.

Os estoques das linhagens são cultivados e mantidos no LABCIM, sob armazenamento em frascos de ¼ de litro contendo meio de cultura de *D. melanogaster*. Esse meio é composto por 820 mL de água; 25g de fermento (*Saccharomyces cerevisiae*);

11 g de ágar; 156 g de banana e 1g de nipagin. As linhagens são acondicionadas em incubadora B.O.D. 411 D, sob temperatura de aproximadamente 25°C e 60% de umidade, como fotoperíodo controlado.

A obtenção de larvas heterozigotas (*wts+/+mwh*) ocorreu por meio da realização do cruzamento entre machos *mwh/mwh* e fêmeas virgens *wts/TM3,Sb1*. Os machos e as fêmeas foram colocados em frascos contendo meio de cultura próprio para postura, composto por fermento biológico e açúcar, onde as fêmeas depositaram seus ovos. Após a postura, as larvas de 72 horas, descendentes desse cruzamento, foram tratadas com os compostos químicos de interesse da presente pesquisa: sendo a doxorrubicina (DXR) usada como controle positivo, a água osmose reversa (ultrapura) usada como controle negativo e o extrato aquoso da polpa do fruto noni, nas concentrações de 25%, 50% e 75%.

Após o tratamento e completada a metamorfose, as moscas analisadas foram aquelas que não apresentaram o balanceador cromossômico (*TM3, Sb1*); sendo assim, somente as moscas identificadas fenotipicamente com pelos longos e finos foram investigadas. As moscas que apresentaram pelos curtos e grossos foram desprezadas, por não possuírem o gene *wts*, que detém o desenvolvimento de tumor (NISHIYAMA *et al.*, 1999).

Para a análise das moscas e a contagem de número de tumores, foram utilizadas lupas estereoscópicas e pinças entomológicas. Para o registro da frequência tumoral, foi empregada uma planilha padrão, que separa quantitativamente a incidência de tumores nas regiões da asa, cabeça, corpo, olho, pernas, halteres e o total por mosca, em cada concentração testada e nos controles, positivo e negativo.

As diferenças estatísticas entre as frequências de tumores das concentrações testadas e os controles foram calculados pelo teste U, não paramétrico, de Mann-Whitney, sendo empregado o nível de significância $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da avaliação do potencial anticarcinogênico do extrato aquoso do noni estão apresentados na Tabela 1 e demonstram a frequência de clones de tumores por segmentos do corpo das moscas tratadas com as três concentrações de noni, com o controle positivo e com o controle negativo. A frequência tumoral obtida para os indivíduos tratados com o controle negativo foi de 0,565; para os indivíduos tratados com o controle positivo (DXR 0,4mM), a frequência observada foi de 4,455 tumores por mosca.

As larvas que foram submetidas apenas ao tratamento com extrato aquoso de noni nas concentrações de 25, 50 e 75% apresentaram frequências tumorais de 0,620; 0,515 e 0,495, respectivamente. Sugere-se que a inexistência de diferença significativa ($p > 0,05$) das frequências tumorais obtidas nas concentrações isoladas de noni em relação ao controle negativo demonstra a ausência de carcinogenicidade do extrato aquoso experimentado.

Já as larvas tratadas com a associação do controle positivo e as mesmas concentrações de noni apresentaram frequências tumorais de 0,620; 0,405 e 0,350, respectivamente. Desse modo, observa-se uma redução significativa ($p < 0,05$) de

tumores em relação ao controle positivo, atribuindo, a esse extrato, efeito anticarcinogênico e modulador, nas concentrações testadas.

Tabela 1. Frequência de clones de tumores observados em *Drosophila melanogaster*, tratadas com doxorrubicina (DXR – controle positivo), água osmose reversa (controle negativo) e extrato aquoso de noni (25, 50 e 75%)

| Tratamentos | | Número de moscas analisadas | Número de tumores analisados | | | | | | | Total | Frequência (Nº de tumores/mosca) |
|-------------|----------|-----------------------------|------------------------------|--------|-----|-------|-------|--------|-----|----------|----------------------------------|
| NONI | DXR (mM) | | Olho | Cabeça | Asa | Corpo | Perna | Halter | | | |
| 0 | 0 | 200 | 2 | 4 | 4 | 103 | 0 | 0 | 113 | 0,565 | |
| 0 | 0,4 | 200 | 5 | 132 | 256 | 472 | 15 | 13 | 891 | 4,455 * | |
| 25% | 0 | 200 | 0 | 8 | 18 | 91 | 4 | 3 | 124 | 0,620 | |
| 50% | 0 | 200 | 0 | 0 | 16 | 80 | 3 | 0 | 103 | 0,515 | |
| 75% | 0 | 200 | 0 | 6 | 5 | 84 | 2 | 1 | 99 | 0,495 | |
| 25% | 0,4 | 200 | 3 | 9 | 49 | 53 | 8 | 4 | 124 | 0,620 ** | |
| 50% | 0,4 | 200 | 0 | 3 | 36 | 35 | 6 | 2 | 81 | 0,405 ** | |
| 75% | 0,4 | 200 | 0 | 1 | 29 | 38 | 3 | 0 | 70 | 0,350 ** | |

Diagnóstico estatístico de acordo com o teste de Mann-Whitney. Nível de significância $p \leq 0,05$.

* Valor considerado diferente do controle negativo ($p < 0,05$).

** Valor considerado diferente do controle positivo (DXR 0,4mM) ($p < 0,05$).

DXR, doxorrubicina.

Fonte: Dados da pesquisa.

Nota-se que o teste para detecção de clones de tumores epiteliais (ETT) foi sensível à indução tumoral, pois o controle positivo mostrou um aumento significativo ($p < 0,05$) quando comparado ao controle negativo. Essa indução tumoral, segundo Santos, Lahlou e Orsolin (2018), era esperada pela predisposição genética intrínseca da *Drosophila melanogaster*.

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos moduladores do extrato da *Morinda citrifolia* não foram diretamente analisados no presente estudo. Porém, várias pesquisas *in vivo* demonstraram o efeito sinérgico dessa planta com quimioterápicos no tratamento de neoplasias. Esse efeito ocorre devido à redução de eventos colaterais e a antiproliferação tumoral; ao aumento da modulação imunológica e à revogação da resistência às drogas (BHAKTI; THANKAMANI, 2019; FRANCHI *et al.*, 2013; LABH *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2018). Portanto, o noni associado a medicamentos quimioterápicos é mais eficaz do que ambos isolados visto que a associação previne a perturbação de células normais e atua nas células tumorais (BHAKTI; THANKAMANI; 2019).

O noni possui 160 compostos fotoquímicos, entre estes 120 nutricênicos biologicamente e farmacologicamente ativos (ALI *et al.*, 2018). Entre esses compostos encontram-se vitamina C, açúcares redutores, antocianinas, carotenoides, flavonoides, saponinas, glicosídeos e outros (ASSI *et al.*, 2017; BARBOSA, 2017; PALIOTO *et al.*, 2015; SAMINATHAN *et al.*, 2013). No entanto, entre os compostos principais com atividade farmacológica da *Morinda citrifolia* estão escopoletina, rutina, alizarina, damnacanthal e quercetina (PANDY *et al.*, 2014; SAMINATHAN *et al.*, 2013).

A rutina é um flavonoide que possui várias propriedades anti-inflamatórias, antiproliferativas e anticancerígenas. No combate de tumores, possui propriedades que induzem a apoptose, por interromper a fase G₀ / G₁ ao atuar nas proteínas BCL-2 (LABH *et al.*, 2019). Além disso, age em células mutantes do gene BRCA, induzindo a parada nas fases G₂ / M, o que promove apoptose (MORORÓ *et al.*, 2017).

Soto e colaboradores (2017) relataram que o tratamento com extrato alcoólico de noni aumentou a ativação da caspase-8 em até 2 vezes nas células MDA-MB-23 e 1,5 nas células MCF-7, ambas linhagens de células de câncer de mama. A caspase-8 possibilita a apoptose e reduz as ERO. Nesse estudo, notou-se que o noni aumentava a concentração de Dichlorofluorescina diacetato (DCFH-DA) fazendo com que houvesse a diminuição de espécies reativas de oxigênio (ERO) intracelular.

A escopoletina e a quercetina são compostos fenólicos que podem contribuir separadamente para uma atividade antioxidante e antígeno-tóxica. Tais substâncias atuam induzindo enzimas responsáveis por metabolizar mais rapidamente moléculas oxidativas e eletrofílicas antes que essas interajam com DNA. Atuando desse modo, a escopoletina e a quercetina são chamadas de “antioxidantes indiretos”, sendo que essa atividade é considerada protetora no estágio inicial de carcinogênese (FRANCHI *et al.*, 2013). Ensaios clínicos realizados *in vivo* confirmam a ação antioxidante do suco de noni, além de evidenciar a redução da acidose tecidual, a melhora o equilíbrio ácido-base do sangue, a normalização do redox mitocondrial e da oxigenação tecidual (ALMEIDA *et al.*, 2019).

A alizarina é outro composto de antraquinona encontrado na *Morinda citrifolia* que interrompe o crescimento de células tumorais por mecanismos ainda não elucidados, além de inibir os radicais livres produzidos pelo citocromo C. Ademais, a epigallocatequina galato (EGCg), que é um flavonoide polifenólico, está presente em grande quantidade no noni. Essa substância atua na antiangiogênese, inibindo a proliferação de células cancerígenas (SAMINATHAN *et al.*, 2013).

Estudos demonstram que o fruto noni age também, indiretamente, na morte celular de células cancerígenas por ser imunoestimulador. Tal fato deve-se à presença de compostos que estimulam células natural Killer (NK) que são responsáveis por destruir células tumorais (MARTINS, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2018; SAMINATHAN *et al.*, 2013). Ademais, outras pesquisas *in vivo* feitas em camundongos apontam o efeito imunoestimulador do noni, aumentando a produção de interferon-gama (IFN- γ) (SAMINATHAN *et al.*, 2014) e a supressão a interleucina-4 (IL-4) (ALMEIDA *et al.*, 2019).

O damnacanthal, uma antraquinona presente no noni, também impede a ativação do gene RAS 39; este inibe várias tirosinas-kinases e induz a atividade da caspase devido à ativação do gene-1 NAG-1, que aumenta a apoptose nas células cancerígenas (ALI *et al.*, 2019; GARCÍA-VILAS; QUESADA; MEDINA, 2015; SOUZA-BEZERRA, 2018).

A literatura também aponta que os flavonoides e as antraquinonas do noni agem sobre a transdução da propagação celular e angiogênese. Estudos *in vitro* com o noni demonstraram que este atua no processo angiogênico; observou-se que, na concentração de 5% (p/v), houve decréscimo da formação de novos vasos e, na

concentração de 10% (p/v), o noni induziu à degeneração vascular e apoptose de redes capilares dentro de 2 a 3 dias nas células mamárias (OLIVERA *et al.*, 2018).

4 CONCLUSÃO

O extrato aquoso do noni apresentou efeito anticarcinogênico e foi capaz de modular a ação da doxorubicina sobre as células somáticas de *Drosophila melanogaster*. Ocorreu redução da frequência de tumores, de forma dose-dependente, em todas as concentrações testadas, tanto nas isoladas quanto nas associações. No entanto, novos experimentos devem ser realizados para melhor compreensão do mecanismo de ação dos fitocompostos do noni.

Apesar do resultado deste trabalho corroborar outros diversos, é importante destacar que os mecanismos exatos pelos quais o noni reduz a frequência dos danos induzidos pela DXR não foram diretamente estudados nesta pesquisa. Portanto, embora sejam evidentes os prováveis efeitos benéficos do fruto da *Morinda citrifolia*, não existem evidências científicas que comprovem sua ação na prevenção quimioterápica.

REFERÊNCIAS

- ALI, M. *et al.* Evaluation of beneficial effects of morinda citrifolia l. in presence of cisplatin on ehrlich's ascites carcinoma bearing mice. **Ijpsr**, v. 9, n.1, p. 305-312, 2018.
- ALMEIDA, E. S. *et al.* Properties and applications of morinda citrifolia (noni). **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v.18, 2019.
- ASSI, R. A. *et al.* *Morinda citrifolia* (Noni): a comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 691-707, jul. 2017.
- AUNG, T. N. *et.al.* Understanding the effectiveness of natural compound mixtures in cancer through their molecular mode of action. **Int. J. Mol. Sci.**, Switzerland, v.18, n.3, mar. 2017.
- BARBOSA, A. F. *Morinda citrifolia*: fatos e riscos sobre o uso do noni. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 119-249, 2017.
- BHAKTI, M.; THANKAMANI, M. 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.**, v. 12, n. 4, p. 173-182, 2019.
- CARVALHO, J. L. S.; NÓBREGA, M. P. S. S. Práticas integrativas e complementares como recurso de saúde mental na Atenção Básica. **Rev Gaúcha Enferm.**, v. 30, n. 4, 2017.

COSTA, A. B. **Estudo do perfil clínico-epidemiológico do consumo de Morinda citrifolia Linn (noni) nos municípios do sudoeste goiano.** 2016. 90f. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Jataí, 2016.

FRANCHI, L. P. *et al.* Antimutagenic and antirecombinagenic activities of noni fruit juice in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **An Acad Bras Cienc.**, v. 85, n. 2, 2013.

GARCÍA-VILAS, J. A.; QUESADA, A.R.; MEDINA, M.A. The noni anthraquinone damnacanthal is a multi-kinase inhibitor with potent anti-angiogenic effects. **Cancer Letters.** v. 385, p. 1-11, 2015.

GROSSMAN, S. C.; PORTH, C. M. **Porth Fisiopatologia.** 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran patologia:** bases patológicas das doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

KASPER, D. L. *et. al.* **Medicina interna de Harrison.** 19 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2017. v. 2.

LABH, A. K. *et al.* Cytotoxic action of rutin isolated from *Morinda citrifolia* against hepatic carcinoma cell lines. **Drug Invention Today**, v. 12, 2019.

MARTINS, B. H. B. Avaliação da atividade antimutagênica e citotóxica da *Morinda citrifolia Linn* (Noni). **Scientific Electronic Archives**, v. 12, n. 1, 2019.

MORORÓ, A. V. T. P. *et. al.* *Morinda citrifolia* (noni): uma revisão dos seus efeitos biológicos. **Revista Revinter**, v. 10, n. 2, p. 46-61, jun. 2017.

NISHIYAMA, Y. *et al.* A human homolog of *Drosophila* warts suppressor, h-warts, localized to mitotic apparatus and specifically phosphorylated during mitosis. **Febs Letters**, v. 459, n. 2, p.159-165, 1999.

OLIVEIRA, F. C. E. *et al.* Efeitos terapêuticos e adversos do noni (*Morinda citrifolia L.*) na saúde. **Revista Saúde & Ciência online**, v. 7, n. 3, p 107-122, set./dez. 2018.

PALIOTO, G. F. *et al.* Composição centesimal, compostos bioativos e atividade antioxidante de frutos de *Morinda citrifolia Linn* (noni) cultivados no Paraná. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, v.17, n.1, p. 59-66, 2015.

PANDY, V. *et al.* Effect of noni (*Morinda citrifolia Linn.*) fruit and its bioactive principles scopoletin and rutin on rat vas deferens contractility: an ex vivo study. **The Scientific World Journal**, v. 2014, jun. 2014.

PIMENTEL, D. D. *et al.* Uso de noni por pacientes oncológicos. **Revista Saúde e Ciência Online**, v. 5, n. 1, 2016.

SAMINATHAN, M. *et al.* Systematic review on anticancer potential and other health beneficial pharmacological activities of novel medicinal plant morinda citrifolia (noni). **International Journal of Pharmacology**, v. 9, n. 8, p. 462-492, 2013.

SANTOS, B. D. A.; LAHLOU, B. N. B.; ORSOLIN, P. C. Avaliação do potencial anticarcinogênico do extrato aquoso de romã (*Punica granatum l.*) por meio do teste para detecção de clones de tumores epiteliais (*warts*) em *Drosophila melanogaster*. **Revista Saúde. Com**, v.4, n. 1, 2018.

SILVA, J. A. G. Estimativa 2018: incidência de Câncer no Brasil. **INCA**, Rio de Janeiro, v. 64, n. 1, 2017.

SILVA, S. C.; SANTOS, J. C.; ORSOLIN, P. C. Efeito redutor do Viagra (Citrato de sildenafil) sobre a frequência de tumores epiteliais induzidos pela Doxorubicina em *Drosophila melanogaster*. **Revista Medicina Ribeirão Preto**, v. 50, n. 6, p. 365-360, 2017.

SOTO, R. I. *et al.* Beneficial effects of *Morinda citrifolia* Linn. (noni) leaf extract on obesity, dyslipidemia and adiponectinemia in rats with metabolic syndrome. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8, n. 10, p. 2496-2503, maio 2017.

SOUSA-BEZERRA, J. S. **O uso de *Morinda citrifolia* L. (noni) como terapia alternativa na saúde humana**: uma revisão de literatura. 2018. Monografia (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Campina Grande, Patos-PB, 2018.

ZENI, A. L. B. *et al.* Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. **Revista Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 2703-2712, ago. 2017.