



## USO DA *MORINDA CITRIFOLIA* L COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NA ONCOLOGIA: CARCINOMA MAMÁRIO

### ARTIGO DE REVISÃO

CARVALHO, Mariana Neves Dias<sup>1</sup>, MONTEZ, Gustavo Fabbri<sup>2</sup>

CARVALHO, Mariana Neves Dias. MONTEZ, Gustavo Fabbri. **Uso da *Morinda citrifolia* L como alternativa terapêutica na oncologia: Carcinoma mamário.**

Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 05, Ed. 05, Vol. 03, pp. 31-55. Maio de 2020. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/carcinoma-mamario>,

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/carcinoma-mamario

### RESUMO

A *Morinda citrifolia* L, conhecida no Brasil como noni, é uma pequena árvore da família das Rubiaceae, nativa do sudoeste da Ásia. Estudos relatam que a fruta age sobre os efeitos relacionados à atividade anti-inflamatória, antiviral, antioxidante, antifúngica, antileishmanial, anticancerígena, larvicida, hipoglicemiante, antitubercular. Este trabalho teve o objetivo de investigar a atividade antitumoral da fruta no carcinoma mamário, assim como compreender a formação do câncer, definir aspectos da fruta como suas propriedades farmacológicas e especificar os mecanismos da ação terapêutica em células cancerígenas. Foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando as ferramentas de busca com base em artigos científicos, livros acadêmicos, revistas científicas, trabalhos publicados e sites de apoio. De fato, a formação do câncer ocorre quando um conjunto de células com erros genéticos cresce de forma contínua e desordenada com propriedades de desprender do seu local de origem e migrar para outros tecidos e lá se replicarem, processo denominado de metástase. Portanto, com o aparecimento destas células o corpo sofre alterações genéticas atuando na modificação da fita de DNA. O carcinoma mamário é cada vez mais frequente, o que enfatiza a situação atual de morbidade e mortalidade, principalmente entre as mulheres. Sendo assim, em pesquisas realizadas recentemente o damnacanthol se destaca por apresentar melhor resultado anticancerígeno comparado aos constituintes da planta de ação semelhante, o composto agiu como um potente inibidor de células tumorais humana, atuando de forma efetiva no carcinoma mamário através da interferência



do ciclo celular, inibindo o potencial invasivo do câncer e induzindo a apoptose na linhagem celular tumoral mamária MCF-7.

Palavras-chave: *Morinda citrifolia* L, Damnacanthal, Células MCF-7, câncer de mama.

## 1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais têm sido utilizadas na terapia de algumas enfermidades desde a existência das primeiras civilizações, tornando-se uma atividade popular e hereditária propagada através de gerações. O uso dessa terapêutica é anterior a 2000 a.C. tão antigo quanto a própria humanidade.

Pesquisas em todo o mundo têm caracterizado os diversos produtos naturais com a finalidade de identificar e quantificar os componentes bioativos destes vegetais com o intuito de utilizá-los na alimentação da população e, com isso, reduzir o risco de surgimento de doenças. Neste contexto a fruta noni (*Morinda citrifolia* L) vem conquistando espaço levando em consideração os benefícios que ela oferece.

A *Morinda citrifolia* L, é uma fruta conhecida no Brasil como noni, é uma pequena árvore da família das Rubiaceae, de origem asiática, difundida pelo homem através da Índia e do Oceano Pacífico até as ilhas da Polinésia Francesa. Estudos relatam que a fruta age sobre os efeitos relacionados à atividade anti-inflamatória, antiviral, antioxidante, antifúngico, antileishmanial, anticancerígena, larvicida, hipoglicemiante, antitubercular (SECRETI; OSHIRO e OLIVEIRA, 2015).

A importância desse arbusto é devido às vantagens sobre a capacidade de tratamento de diversas enfermidades. Alguns afirmam que existem mais de 120 problemas de saúde que podem ser tratados e/ou curados com o noni e seus extratos.

O câncer tem se mostrado um problema de saúde pública mundial. Compreende um conjunto de células em crescimento contínuo e desordenado, com propriedades



de invasão e de destruição dos tecidos adjacentes, bem como de crescimento em sítios diferentes daquele do tumor primário. Com o aparecimento destas células o corpo sofre alterações genéticas atuando na modificação da fita de DNA. O carcinoma mamário é cada vez mais frequente, enfatizando a situação atual de morbidade e mortalidade, principalmente entre as mulheres.

O século XX apresentou um avanço extraordinário na pesquisa de produtos naturais no campo da oncologia e propiciou a descoberta de diversas substâncias utilizadas atualmente na terapêutica antineoplásica. A maior parte dos fármacos anticancerígenos introduzidos na terapêutica nas últimas décadas tem sua origem nos produtos naturais. A Vimblastina (Velban), por exemplo, é um sal de um alcaloide extraído da *Vinca rosea* L (OLIVEIRA, 2014).

A fruta noni ainda é pouco conhecida no país, sua propagação se deve ao uso popular e está relacionada ao seu efeito medicinal, principalmente o suco da fruta, industrializado e vendido como um nutracêutico.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não autoriza a comercialização de produtos derivados do fruto noni para fins terapêuticos. De acordo com esta agência, ainda não existem informações científicas suficientes que assegurem este consumo (ANVISA, 2008).

Embora sendo considerada uma fruta muito rica em valores nutricionais e eficaz na cura de muitas doenças, possui alguns efeitos adversos, devendo ser administrado com cautela (SECRETI; OSHIRO e OLIVEIRA, 2015).

## 1.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a atividade antitumoral da *Morinda citrifolia* L no carcinoma mamário.



## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender a formação e crescimento de células cancerígenas.
- Definir aspectos da fruta, bem como suas propriedades farmacológicas.
- Especificar os mecanismos da ação terapêutica no carcinoma mamário

## 1.3 JUSTIFICATIVA

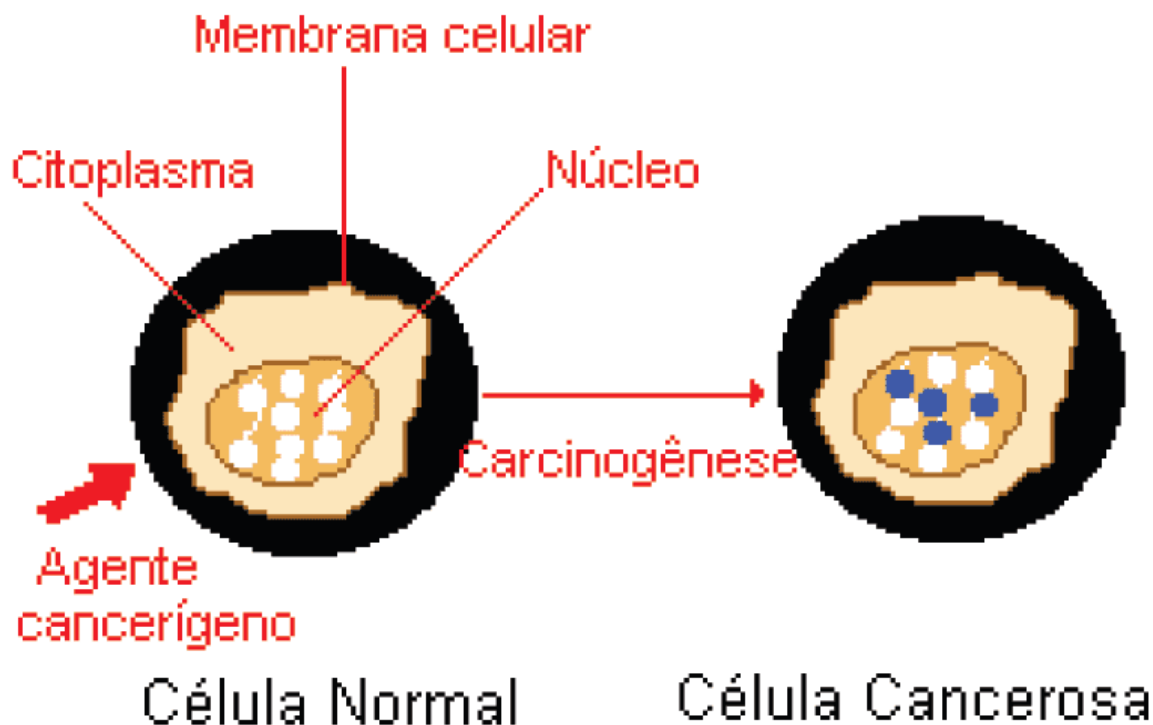
Tendo em vista o aumento do consumo da *Morinda citrifolia* L por pacientes oncológicos com o propósito de redução de tumores com menor efeito indesejável, comparado com tratamentos já existentes para essa doença, este trabalho tem a finalidade de compreender seu uso na oncologia, em especial no câncer de mama, com a intenção de constatar sua eficácia nesta terapia.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 FORMAÇÃO E CRESCIMENTO DE CÉLULAS CANCERÍGENAS

As células normais estabelecem um ciclo de desenvolvimento rigoroso, desenvolvem toda a sua funcionalidade em um processo extremamente regulado e são programadas para se dividirem ou morrerem. Já nas células cancerígenas não existe esse mecanismo de controle, o que faz com que seu DNA (ácido desoxirribonucleico) seja danificado e ocorra uma multiplicação rápida e desordenada, até darem origem a várias células defeituosas, o que é denominado como neoplasia, como demonstrado na Figura 1 (LOPES; OLIVEIRA e PRADO, 2002).

Figura 1 - Diferenciação de célula normal e célula cancerosa



Fonte: Adaptado de Almeida et al. (2005).

A carcinogênese é o processo de formação do câncer, geralmente acontece de forma lenta, podendo demorar de um a trinta anos para ocorrer. O câncer é considerado uma doença genética, a célula cancerígena pode transmitir genes tumorais (genes normais que passaram por um processo de mutação) para uma célula normal. Quando esses genes são transmitidos a célula deixa de realizar suas funções biológicas, o que pode levar à falência do órgão e em casos mais críticos à morte (BELIZÁRIO, 2002).

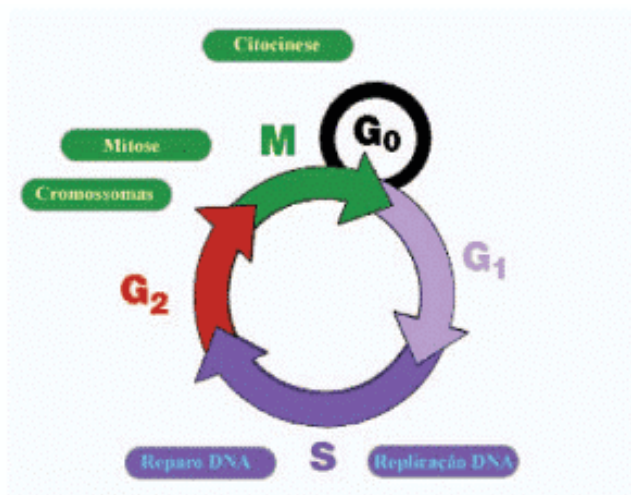
As mutações podem ser causadas por agentes químicos e físicos que representam a maioria dos casos (80%). Estão relacionados com o estilo de vida e as mudanças provocadas no meio ambiente como: tabagismo, hábitos alimentares, alcoolismo, hábitos sexuais, medicamentos, fatores ocupacionais, radiação solar, dentre outras, ou por produtos tóxicos da própria célula (radicais livres, por exemplo), ou ainda a

hereditariedade que pode ser um fator de predisposição. São raros os casos que se devem exclusivamente a fatores hereditários. O câncer tende a ser mais frequente em pessoas mais velhas por terem sido expostos por mais tempo aos diferentes fatores de riscos, mas isso não é regra (INCA, 2020).

Os tumores se classificam em dois tipos: tumor maligno, que é propriamente dito o câncer, onde algumas células tumorais podem se desprender do seu local de origem e migrar para outros tecidos e lá se replicarem, processo denominado de metástase. No tumor benigno as células permanecem no local onde se desenvolveu o processo tumoral (LOPES; OLIVEIRA e PRADO, 2002).

O ciclo celular engloba processos de mitoses (divisão celular) e duplicação do DNA para formação de uma nova célula e existem vários mecanismos envolvidos, sendo importante o conhecimento do ciclo para que haja o entendimento da origem do câncer (LOPES; OLIVEIRA e PRADO, 2002).

Figura 2 - Ciclo de replicação celular esquemático.



Fonte: Adaptado de Almeida et al. (2005).

Na fase G0 a célula se encontra em repouso, precisa de estímulos como fatores de crescimento, hormônios esteroides e citocinas (proteínas que atuam como



hormônios). Nesta etapa a célula passa para a fase G1 onde irá se preparar para a divisão. As células aumentam de tamanho, produzem RNA e sintetizam proteínas. A síntese de DNA ocorre na fase S, com o objetivo de dividir uma mesma quantidade de material genético nas células filhas. Na fase G2 a célula é preparada para entrar na mitose, sofre manutenções e sínteses de componentes. Depois da divisão do material nuclear acontece a citocinese (separação da célula mãe em duas células filhas) que é a mitose ou fase M, onde é finalizado o ciclo de replicação retornando para a fase G0, de acordo com a Figura 2. A célula tumoral não consegue finalizar o ciclo, assim passa da fase M para a nova fase G1, resultando em uma rápida replicação das células cancerígenas (ALMEIDA *et al.*, 2005).

A passagem das fases G1/S e G2/mitose são os pontos de checagem do ciclo, nesse momento a célula passa por mecanismo de controle de erros e falhas para a formação de uma nova célula. Esse mecanismo se torna primordial, durante esse processo é definido se a divisão celular continua avançando para uma nova fase, ou se o ciclo é interrompido dando seguimento ao processo de morte celular. Qualquer defeito nessa etapa provocará a proliferação contínua das células (BELIZÁRIO, 2002).

O processo de morte celular pode variar de acordo com suas características bioquímicas e morfológicas em: senescência, necrose, mitose catastrófica, autofagia e apoptose. Na senescência a célula perde a capacidade de se proliferar após um determinado número de divisões, é um processo metabólico ativo ideal para o envelhecimento celular. A necrose acontece através de um estímulo que resulta no aumento do volume celular e consequente ruptura dessa célula, o conteúdo celular é liberado causando uma reação inflamatória no local e dano a células vizinhas. Já na mitose catastrófica ocorre uma segregação cromossômica errônea, de um modo geral não é considerada uma morte, mais sim uma sinalização irreversível para a morte. A ocorrência da autofagia é uma resposta a um estresse metabólico que ocasiona a degradação de componentes celulares (GRIVICICH; REGNER e ROCHA, 2007).





O termo "morte celular programada" foi proposto em 1964, para qualificar um tipo de morte celular que seja de forma não acidental. Em 1972, para indicar esse tipo de morte celular, Kerr Wyllie e Currie sugeriram o termo apoptose. Durante a apoptose, a célula sofre variações morfológicas características desse tipo de processo, geralmente é um fenômeno bastante rápido. Tais variações incluem perda de aderência com a matriz extracelular e células vizinhas, retração da célula, condensação da cromatina, formação de corpos apoptóticos e fragmentação internucleossômica do DNA. Além de desempenhar um papel essencial no controle de processos vitais, está associado a diversas doenças, como o câncer. O entendimento dos mecanismos apoptóticos possibilitou desenvolver novas estratégias na terapêutica da oncologia, como a indução da morte de células tumorais por apoptose (ANAZETTI e MELO, 2007).

### **2.1.1 CÂNCER DE MAMA**

Na maioria dos casos o câncer de mama é considerado de bom prognóstico, se diagnosticado e tratado precocemente, porém se realizado em fase avançada pode levar a óbitos. Desta forma, diversas modalidades de tratamentos têm sido adotadas, conforme o tamanho do tumor, comprometimento dos linfonodos e a análise patológica. Os tratamentos com quimioterápicos, radioterapia e a intervenção cirúrgica são amplamente utilizados, muitas vezes, uma combinação destes procedimentos é adotada (INCA, 2020).

Determinados grupos de mulheres desenvolvem características comum denominados fatores de risco. Estes fatores criam condições favoráveis para o desenvolvimento da neoplasia, mas obrigatoriamente não levarão ao câncer de mama, apenas apresenta uma maior probabilidade de manifestar a doença. Dentre os fatores de risco pode-se citar: a predisposição hereditária, a exposição hormonal (estrogênio, progesterona) e carcinógenos físicos e químicos capazes de causar danos ao genoma (CHAVES, 2013).





No Brasil, depois do tumor de pele não melanoma, o câncer de mama é o tipo mais comum entre as mulheres. Os homens também são vulneráveis de desenvolver essa doença, porém em menor proporção devido a fatores hormonais e genéticos. No ano de 2013 o tumor foi responsável pelo número de óbitos de 14.206 mulheres e 181 homens (INCA, 2020).

Casos hereditários de câncer de mama estão associados com mutações germinativas nos genes BRCA1 ou BRCA2. O gene BRCA1 foi identificado em 1990 no cromossomo 17. Já o gene BRCA2 foi mapeado em 1994 no cromossomo 13, mutações nesse gene confere também um risco aumentado de câncer de mama e próstata nos homens. Ambos pertencem ao grupo de genes supressores tumorais e fazem parte do complexo de sistema de interação de vários genes que impedem a proliferação excessiva de células, entre outras funções. Estes genes não apresentam um papel crítico nos casos esporádicos de câncer de mama, o que se conclui que tumores esporádicos e hereditários tem diferentes etiologias. Os genes em casos esporádicos de câncer de mama ainda estão em análise (VALGÔDE, 2008).

Ainda de acordo com Valgôde (2008), estudos moleculares têm mostrado que o BRCA1 e BRCA2 juntamente com outros genes (p53, p21, ATM, Bax, c-abl) participam no reparo da quebra na fita dupla do DNA, no controle do ciclo celular e na morte apoptótica.

Entre os tipos de câncer de mama o mais comum é o carcinoma (derivado de células epiteliais), que se diferencia em carcinoma invasivo ou *in situ*. No carcinoma invasivo a célula tem alto potencial metastático. Ao contrário do carcinoma *in situ* que pode surgir em ductos ou em lóbulos mamários e permanece no mesmo local, ou seja, com baixo potencial metastático (CHAVES, 2013).



## 2.2 PROPRIEDADES DA FRUTA

### 2.2.1 CLASSIFICAÇÃO BOTÂNICA

Classificação botânica, Segundo Muller (2007):

- Reino: *Plantae*
- Divisão: *Magnoliophyta*
- Classe: *Magnoliopsida*
- Ordem: *Gentianales*
- Família: *Rubiaceae*
- Gênero: *Morinda*
- Espécie: *Morinda citrifolia*
- Nome científico: *Morinda citrifolia* L.

A árvore de *Morinda citrifolia* L é de pequeno porte com altura entre 3 a 10 metros, seus frutos são ovais, carnosos, enrugados, com coloração que varia entre verde e amarelo (Figura 3), apresenta odor forte e desagradável, crescem em áreas costeiras, ao nível do mar e em florestas com cerca de 400 metros acima do nível do mar. O meio ideal para o desenvolvimento é em solo vulcânico por serem ricos em minerais, mas também se desenvolvem em solos muito úmidos ou arenosos. Tem se dissipado principalmente em países tropicais, tais como Ilhas do Taiti, Ásia e Hawaii, chegando nas regiões norte e central da América do Sul. Popularmente chamada de noni, nono, nonu, indian mulberry, Ba Ji Tian, cheese fruit, nhau, east Indian mulberry, mengkudu e awl tree, dependendo da cultura de cada país (SAMPAIO, 2010).

Figura 3 - O fruto maduro



Fonte: Adaptado de Oliveira (2014).

É comum encontrar frutas em diferentes estágios de maturação na mesma planta como mostra a Figura 4, porque a fruta é produzida o ano todo. No primeiro ano de cultivo o fruto apresenta tamanho inferior, mas já pode ser colhido, sendo uma espécie bastante precoce, no entanto, com a intenção de permitir o fortalecimento da planta, muitos produtores preferem não realizar a colheita no primeiro ano. Apresenta boa duração e muita resistência, é dificilmente infectada por doenças ou atacada por insetos quando cultivada exposta ao sol e sem a presença de ventos (BARROS, 2009).

Figura 4 - Diferentes estágios de maturação



Fonte: Adaptado de Barros (2009).

### 2.2.2 COMPOSIÇÃO

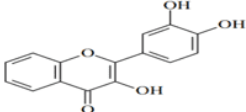
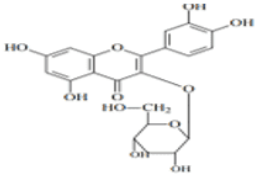
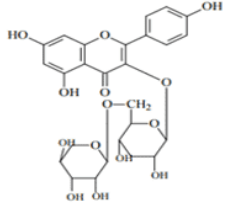
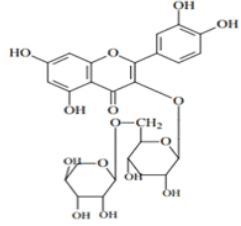
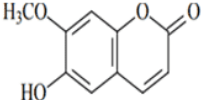
Segundo Lavaut e Lavaut (2003), foram isolados e identificados os constituintes químicos das diversas partes do fruto, aproximadamente 200, a maioria desses são os compostos fenólicos (antraquinonas e glicosídeos), iridóides, lignanas, ácidos orgânicos, entre outros. A composição química sofre variações dependendo da parte da planta analisada.

Segundo Chunhieng (2003), ainda não foi descrita a composição química completa da fruta. A *Morinda citrifolia* L apresenta 90% de água, elevada quantidade de proteínas, correspondendo a 11,3% da matéria seca do suco. O ácido aspártico, ácido glutâmico e isoleucina são os principais aminoácidos encontrados, já os minerais representam 8,4% da matéria seca e são constituídos principalmente de cálcio, potássio e fósforo. Também foi relatada a presença de vitaminas como o ácido ascórbico e a pró vitamina A.

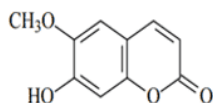
## 2.2.3 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

A *Morinda citrifolia* L apresenta compostos isolados com potencial biológico ativo, as tabelas 1, 2, 3 e 4 a seguir mostram os constituintes químicos da planta e a ação farmacológica referente a eles (SAMPAIO, 2010).

Tabela 1 - Constituintes químicos com propriedades farmacológicas anti-inflamatória, antioxidante, ativar, inibição da tirosinase, imunomoduladora, antinefropático, antifúngico, antileishmanial, antiplasmodial

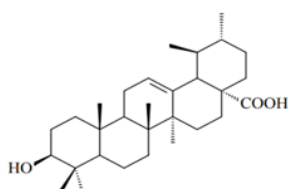
SUBSTÂNCIA	PROPRIEDADE FARMACOLÓGICA
 Quercetina	Inibe a tirosinase. Atividade anti-inflamatória, antioxidante, antialérgico, imunomoduladora e antiviral.
 Quercetina-3-O-D-glucopiranosídeo	Antioxidante
 Kaempferol-3-O-R-L-ramnopiranosil-(1-6)-D-glucopiranosídeo	Antioxidante
 Quercetina-3-O-R-L-ramnopiranosil-(1-6)-D-glucopiranosídeo	Antioxidante
	Antioxidante

Iscopoletina

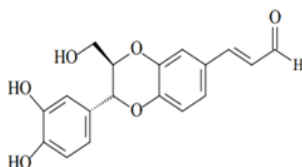


Anti-inflamatório

Scopoletina

Atividade anti-inflamatório,  
antinefropático, antifúngico,  
antileishmanial, antiplasmodial.

Ácido ursólico



Antioxidante

Americanina A

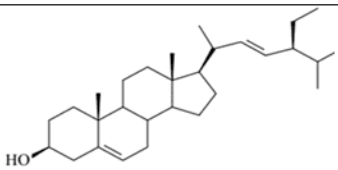
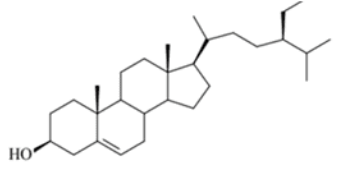
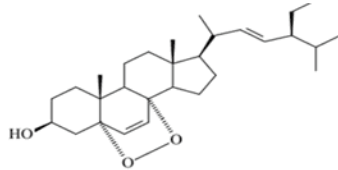
---

Fonte: Adaptado de Sampaio (2010).

Yang *et al.*, (2007), estudaram a propriedade antioxidante do suco, através do método radical livre DPPH, utilizando-se o suco fermentado e não fermentado. Os resultados afirmam que o suco apresenta uma redução de 90% de atividade antioxidante se fermentado, o que mostra que esse processo reduz a qualidade oxidante do suco. Provavelmente, associadas à presença de compostos fenólicos, de iridóides e de ácido ascórbico apresenta propriedades antioxidantes.

Segundo Oliveira (2014), a ação anti-inflamatória do noni comparado a alguns anti-inflamatórios não esteroidas (AINES) tradicionais, como o celecoxibe (um inibidor seletivo de COX-2), o ácido acetilsalicílico e a indometacina, mostra resultados da seletividade do noni comparável à do celecoxibe.

Tabela 2 - Constituintes químicos com propriedade farmacológica antitubercular

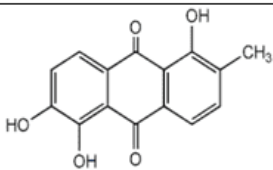
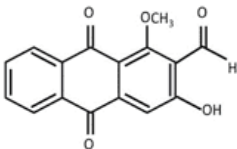
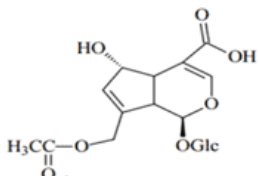
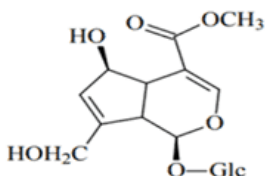
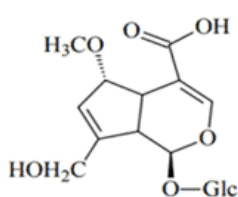
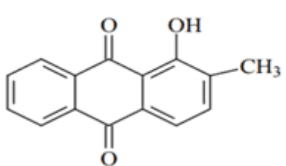
SUBSTÂNCIA	PROPRIEDADE FARMACOLÓGICA
 Estigmasterol	Antitubercular
 B-sistosterol	Antitubercular
 Epidioxisisterol	Antitubercular

Fonte: Adaptado de Sampaio (2010).

Os compostos isolados de noni com potencial antitubercular foram estudados por Saludes *et al.*, (2002), onde se mostrou que os compostos apresentaram bons resultados quanto ao efeito esperado e inibiram entre 89 a 95% o crescimento de *Mycobacterium tuberculosis*.



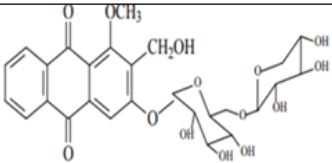
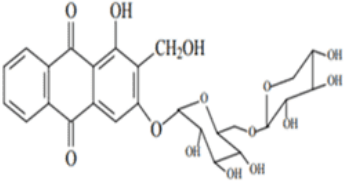
Tabela 3 - Constituintes químicos com propriedades farmacológicas anticancerígena, larvídica, inibitória de melanomas e células tumorais

SUBSTÂNCIA	PROPRIEDADE FARMACOLÓGICA
 Morindona	Anticancerígeno.
 Damnacantal	Anticancerígeno e Larvídica.
 Ácido asperulosídico	Atividade inibitória de melanomas e inibitória de células tumorais.
 Éster metil scandosídeo	Atividade inibitória de melanomas.
 Ácido 9-epi-6-Metoxi geniposídico	Atividade inibitória de melanomas.
 1-hidroxi-2-metilantraquinona	Larvídica.

Fonte: Adaptado de Sampaio (2010).

Wang e Su (2012), investigaram a ação preventiva do fruto no início da carcinogênese. O resultado demonstrou contribuir para o efeito quimiopreventivo sugerindo a prevenção de DNA carcinogênico.

Tabela 4 - Constituintes químicos com propriedade farmacológica hipoglicemiante.

SUBSTÂNCIA	PROPRIEDADE FARMACOLÓGICA
 <p>Damnacantol-3-O-b-D-primeverosideo</p>	Hipoglicemiante
 <p>Lucidina 3- O-b-D-primeverosideo</p>	Hipoglicemiante

Fonte: Adaptado de Sampaio (2010).

Para comprovar o efeito hipoglicemiante da fruta, foi realizado testes através da administração do suco fermentado em ratos, onde chegaram a resultados de redução significativa dos níveis de glicose sanguíneos e de perda de massa corpórea (OLIVEIRA, 2014).

## 2.2.4 EFEITOS ADVERSOS

A *Morinda citrifolia* L possui contra indicações, estudos experimentais com camundongos prenhas revelou a contração uterina, por essa razão não é indicado o uso em mulheres grávidas (MULLER, 2007).

Pode ser observado: tosse, erupções cutâneas, dores de cabeça, dores epigástricas, náuseas, constipação ou diarreia e inchaço pelo corpo. Geralmente



esses efeitos ocorrem quando é ingerido uma grande quantidade de noni (MATOSO *et al.*, 2013).

Ainda de acordo com Matoso *et al.*, 2013, recomenda-se ingerir de 20 a 30 ml do suco, que equivale a meia xícara de café, não excedendo a seis meses de uso para evitar o excesso e conseqüentemente os efeitos colaterais.

### 2.2.5 SITUAÇÃO REGULAMENTAR

Os efeitos medicinais da *Morinda citrifolia* L tornaram-se difundidos quando o suco processado foi patenteado como Tahitian Noni Juice® (TNJ) pela empresa norte americana Tahitian Noni International atual Morinda Bioactives, uma multinacional líder em produtos *Morinda citrifolia*, sua sede se localiza em Provo, nos Estados Unidos e atua em 72 países. Em novembro de 2003, a multinacional iniciou suas atividades no Brasil, mas em junho de 2008 a ANVISA obrigou a suspensão das atividades da empresa (OLIVEIRA, 2014).

Segundo a ANVISA (2008), a população brasileira não tem histórico de consumo da *Morinda citrifolia* L, por conseguinte, ela se enquadra na Resolução de novo alimento, sendo assim para o produto ser comercializado é necessário seu registro junto a este órgão ou a apresentação de documentação científica que comprove sua segurança. Mesmo com a extensa literatura científica apresentada pela empresa a ANVISA alegou documentação insuficiente para demonstrar a segurança do uso de seus produtos e proibiu a comercialização no Brasil. A comercialização só será permitida após a comprovação de sua segurança de uso e registro.

Nos Estados Unidos o noni é comercializado como alimento nutracêutico e suplemento dietético, o governo considera seu consumo seguro, incluindo na lista GRAS (Generally Recognized As Safe) e na lista FDA (Food e Drug Administration). Em 2002 o Comitê Científico para Alimentação da União Europeia, após realizar



estudos *in vitro* chegou à conclusão que o alimento é seguro aprovando a introdução do suco Tahitian Noni® no mercado europeu (OLIVEIRA, 2014).

## **2.3 MECANISMO DA AÇÃO TERAPÊUTICA NO CARCINOMA MAMÁRIO**

Em recentes estudos com a *Morinda citrifolia* L nos países da Alemanha, Japão, Malásia, Tailândia e Estados Unidos da América, o damnacanthal tem se destacado em comparação aos constituintes da planta que apresentaram efeitos anticancerígeno, desta forma está crescendo pesquisas envolvendo o composto. O damnacanthal age como um potente inibidor de células tumorais humanas, atuando de igual forma no carcinoma mamário, através da interferência no ciclo celular, inibindo o potencial invasivo do câncer e induzindo a apoptose (SHAGHAYEGH *et al.*, 2016).

Os autores Aziz *et al.*, (2014), investigaram efeitos de damnacanthal na apoptose com a linhagem celular MCF-7. Onde chegaram à conclusão que a expressão de p21 ativa a transcrição e expressão de p53, o que provoca a apoptose em células MCF-7 de câncer de mama humano.

A célula MCF-7 é uma linhagem celular de câncer epitelial, isolada pela primeira vez em 1970, derivada do adenocarcinoma mamário. Estas células são úteis para estudos *in vitro* de câncer de mama pelo fato da linha celular expressar várias características ideais do epitélio mamário. Estes incluem a capacidade de processar o estradiol através de receptores citoplasmáticos de estrogênio e a capacidade de formar cúpulas, além de possuir receptor positivo de progesterona e HER2 negativo (CHAVES, 2013).

O gene p53, é uma proteína supressora de tumor, considerada uma das proteínas de maior importância na regulação do ciclo celular, principalmente por sofrer mutação em mais de 50% de todos os cânceres e regulando outros genes. Ela atua

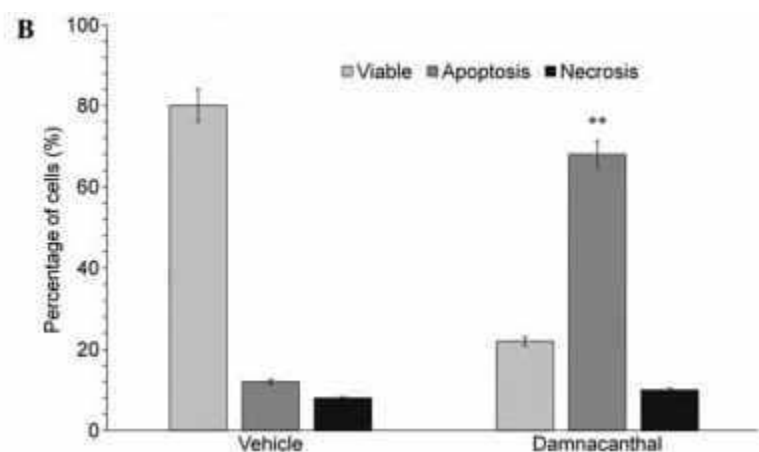


na transição da fase G0 para G1, protegendo a célula, ativando a apoptose e a proliferação celular após um dano no DNA (SCHNEIDER, 2007).

O gene p21, é a proteína codificada de ciclina que atua na regulação da progressão do ciclo celular em G1, promovendo a interrupção ou a parada do ciclo. Esta proteína ainda pode determinar se a célula prolifera ou se diferencia, desempenhando um papel regulatório na fase S da duplicação celular e no reparo do DNA. A transcrição é regulada por p53 (SCHNEIDER, 2007).

Para comprovar o efeito do composto sobre as células MCF-7, Aziz *et al.*, (2014), realizaram o seguinte estudo: indução da morte celular em MCF-7 quantificada utilizando a coloração dupla de iodeto de propídio (PI, Sigma-Aldrich) e acridina-laranja (AO, Sigma-Aldrich) para diferenciação de células viáveis, apoptóticas e necróticas, conforme mostra a Figura 5. Utilizada uma concentração de  $1 \times 10^6$  células/ml das células e tratadas com damnacanthal no IC50 (concentração inibitória 50%), incubadas durante 72 horas, com e sem damnacanthal. Mostraram resultados favoráveis no evento apoptótico, representando ação 4 vezes maior do que células tratadas sem o composto, também foi detectada um grupo de células necróticas.

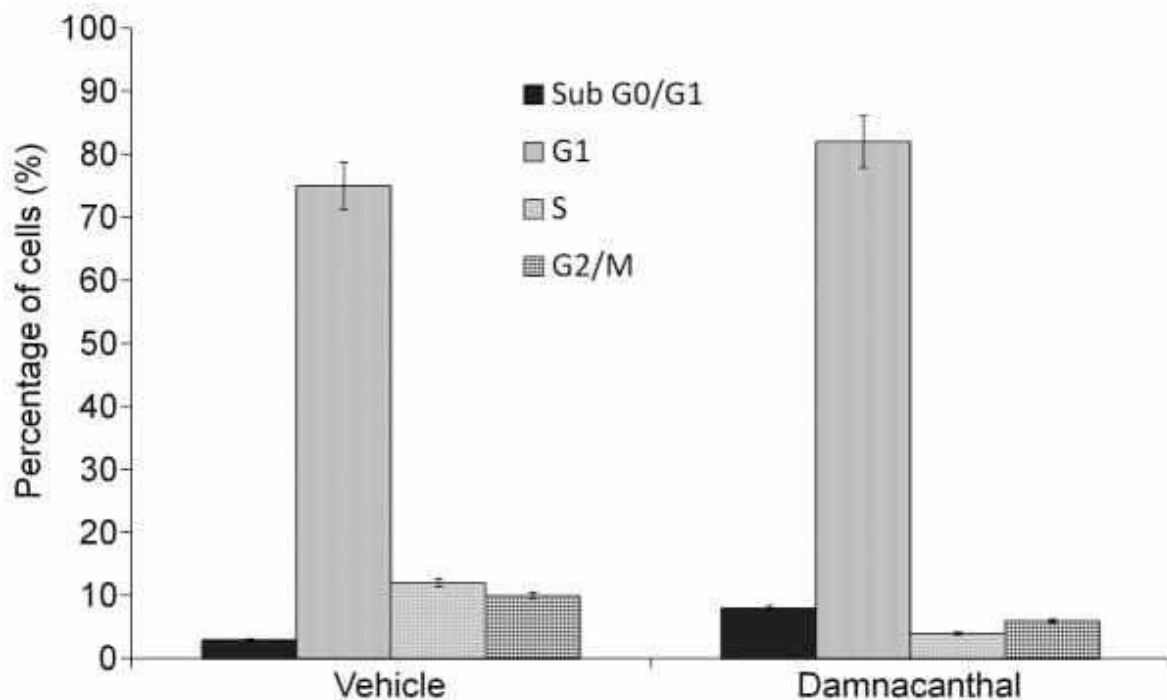
Figura 5 - Diferenciação de células viáveis, apoptóticas e necróticas com e sem damnacanthal



Fonte: Adaptado de Aziz et al., (2014).

Dando sequência aos estudos, os mesmos autores observaram que a parada do ciclo celular foi constatada através dos teores de DNA pelo método de citometria de fluxo. Após as células MCF-7 recebem tratamento com e sem damnacanthal durante 72 horas, coradas com iodeto de propídio, a população celular na fase G1 aumentou para 80% acompanhado de uma diminuição nas fases S (5%) e G2 (8%) (Figura 6), o que indica que damnacanthal induziu a apoptose pós G1.

Figura 6 - População celular fase G1, S e G2.



Fonte: Adaptado de Aziz et al., (2014).

### 3. CONCLUSÃO

O presente trabalho investigou através de pesquisas bibliográficas a ação da *Morinda citrifolia* L (noni) na oncologia, em especial no carcinoma mamário. Natural do sudoeste da Ásia, a fruta é utilizada devido ao seu efeito medicinal, com propriedades farmacológicas: anti-inflamatória, antiviral, antioxidante, antifúngica, antileishmanial, larvicida, hipoglicemiante, antitubercular e anticancerígena. A formação do câncer ocorre quando há um erro no ciclo celular tendo como resultado uma célula defeituosa, que irá dar sequência a outras células se o corpo não responder na defesa contra as mesmas, que podem se desprender do seu tecido de origem e migrar para outros e ali se proliferar de forma desordenada. O câncer de mama é cada vez mais frequente principalmente entre as mulheres, considerado de bom prognóstico se diagnosticado e tratado precocemente, porém pode levar a óbitos se feito em fase avançada.





Embora a fruta apresente seis constituintes farmacológicos de efeito anticancerígeno o damnacanthal se destacou por agir como um potente inibidor de células tumorais, atuando também no carcinoma mamário através da expressão de p21 e a transcrição e expressão de p53, o que provocou a apoptose em células MCF-7. Concluiu-se que a *Morinda citrifolia* L, pode vir a ser um agente terapêutico útil na oncologia. Desse modo, se faz necessário um aprofundamento a nível molecular em pesquisas e estudos para sua melhor utilização na terapêutica antineoplásica.

## REFERÊNCIAS

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Informe Técnico nº. 25, de maio de 2007. Dispõe sobre esclarecimentos sobre as avaliações de segurança realizadas de produtos contendo *Morinda citrifolia*, também conhecida como noni, junho, 2008.

ALMEIDA, V.L.; LEITÃO, A.; REINA, L.D.C.B.; MONTANARI, C.A.; DONNICI, C.L.; LOPES, M.T.P. **Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específicos que Interagem com o DNA**. Departamento de Química e de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas e Ciências Exatas. Química Nova, v.28, n.1, p.118-129. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

ANAZETTI, M. C.; MELO, P. S. **Morte celular por apoptose: uma visão bioquímica e molecular**. Metrocamp Pesquisa, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 37-58, 2007.

AZIZ, M. Y. A.; OMAR, A. R.; SUBRAMANI, T.; YEAP, S. K.; HO, W. Y.; ISMAIL, N. H.; AHMAD, S.; ALITHEEN, N. B. Damnacanthal é um potente indutor de apoptose com atividade anticancerígena estimulando genes p53 e p21 em células de câncer de mama MCF-7. **Revista Oncology Letters**, Grécia, v. 7, p. 1479-1484, 2014.

BARROS, S.P.N. **Caracterização Química e Bioquímica da polpa e produtos de noni (*Morinda citrifolia* L)**. 2009. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e tecnologia de alimentos) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

BELIZÁRIO, J.E. O Próximo Desafio: Reverter o Câncer. **Revista Ciência Hoje**, São Paulo, v.3, n.184, p.50-57, junho, 2002.



CHAVES, N. L. **Estudo de morte celular em células mcf-7 tratadas com citrato de ródio associado a nanopartículas de maghemita**. 2013. 67 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Animal) - Universidade de Brasília, Brasília/DF, 2013.

CHUNHIENG, M. T. **Développement de nouveaux aliments santé tropicale: application à la noix du Brésil *Bertholettia excelsa* et au frit de Cambodge *Morinda citrifolia***. 2003. 224 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia dos Alimentos) - Institut National Polytechnique de Lorraine, France, 2003.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. Morte celular por apoptose. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio Grande do Sul, v. 53, n. 3, p. 335-343, 2007.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. O Que é o Câncer? Disponível: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=322](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322)> Acessado em: 03/02/2020.

LAVAUT, N.G; LAVAUT, J.G. *Morinda citrifolia* Linn: potencialidades para suutilización en la salud human. **Revista Cubana de Farmácia**, Cuba, v.37, n.3, 2003.

LOPES, A.A.; OLIVEIRA, A.M.; PRADO, C.B.C. Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, Sergipe, v.2, n.2, 2002.

MATOSO, L. M. L; MELO, C. C. R.; MENEZES, L. M. C. S.; OLIVEIRA, L. E.; OLIVEIRA, K. K. D. Características e a utilização do noni. **Revista Eletrônica da Fainor**, Bahia, v.6, n.1, p.42-50, 2013.

MULLER, J. C. **Toxicidade reprodutiva da *Morinda citrifolia* Linn**. 2007. 103 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

OLIVEIRA, L. A. **Caracterização estrutural e atividade antitumoral de polissacarídeo extraído do fruto de *Morinda citrifolia* L**. 2007. 86 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

SALUDES, J.P.; GARSON, M.J.; FRANZBLAU, S.G.; AGUINALDO, A.M. Antitubercular constituents from the hexane fraction of *Morinda citrifolia* Linn. (Rubiaceae). **Phitotherapy Research**, Estados Unidos, v.16, p. 683-685, 2002.

SAMPAIO, C.G. **Estudo químico bioguiado das sementes de *Morinda citrifolia* Linn (NONI) e suas aplicações**. 2010. 136 f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.



SCHNEIDER, L. **Expressão gênica e protéica de p53 e p21 em fibroadenoma e tecido mamário normal adjacente**. 2007. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

SECRETTI, L.C.; OSHIRO, A.M.; OLIVEIRA, V.S. Características físicas e químicas da polpa in natura da fruta noni. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ciências Exatas e da Terra Produção/construção e tecnologia**, Mato Grosso do Sul, v.4, n.7, 2015.

SHAGHAYEGH, G.; ALABSI, A. M.; ALI-SAEED, R.; ALI, A. M.; VINCENT-CHONG, V. K.; ZAIN, R.B. Parada do ciclo celular e mecanismo de indução de apoptose em células cancerosas orais H400 em resposta a Damnacanthal e Nordamnacanthal isoladas de *Morinda citrifolia*. **Revista Cytotechnology**, Malásia, v. 68, p.1999-2013, 2016.

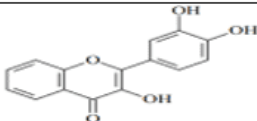
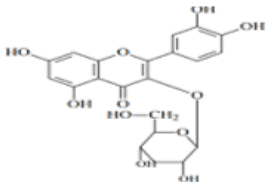
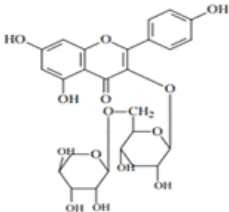
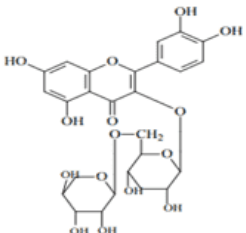
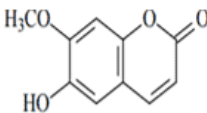
VALGODE, F.G.S. **Avaliação do dano radioinduzido, capacidade de reparo e morte celular em células humanas tumorais (T-47 e MCF-7) e não tumorais (MCF-10) de mama**. 2008. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

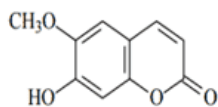
WANG, M. Y.; SU, C. Cancer Preventive Effect of *Morinda citrifolia* (Noni). **Revista Annals of the New York Academy of Sciences**, Estados Unidos, v.952, p.161-168, 2012.

YANG, J.; PAULINO, R.; JANKE-STEDRONSKY, S.; ABAWI, F. Free-radicals scavenging activity and total phenols of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice and powder in processing and storage. Elsevier: **Food Chemistry**, Holanda, v.102, p.302–308, 2007.

## APÊNDICE - ENGLISH TABLES

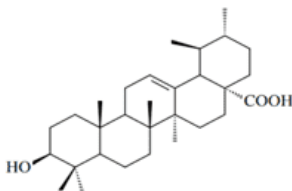
Table 1 - Chemical constituents with pharmacological anti-inflammatory, antioxidant, antiviral, tyrosinase inhibition, immunomodulatory, antinephropathic, antifungal, antileishmanial, antiplasmodial properties.

SUBSTANCE	PHARMACOLOGICAL PROPERTY
 <p>Quercetin</p>	Inhibits tyrosinase. Anti-inflammatory, antioxidant, anti-allergic, immunomodulatory and antiviral activity.
 <p>Quercetin-3-O-D-glucopyranoside</p>	Antioxidant
 <p>Kaempferol-3-O-R-L-ramnopyranosil-(1-6)-D-glucopyranosideo</p>	Antioxidant
 <p>Quercetin-3-O-R-L-ramnopyranosil-(1-6)-D-glucopyranoside</p>	Antioxidant
 <p>Ioscopoletina</p>	Antioxidant



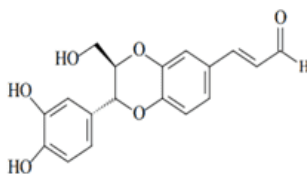
Scopoletina

Anti-inflammatory



Ursolic acid

Anti-inflammatory,  
antinephropathic, antifungal,  
antileishmanial, antiplasmodial  
activity.



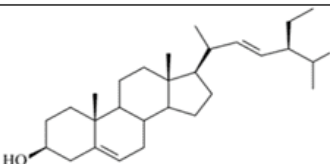
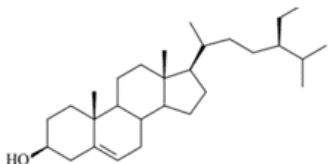
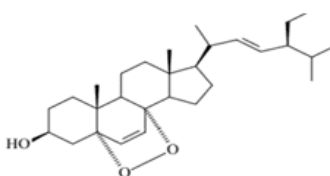
Americanina A

Antioxidant

---

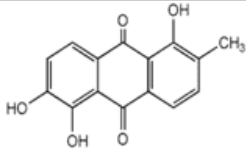
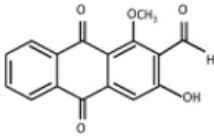
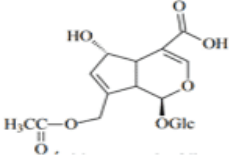
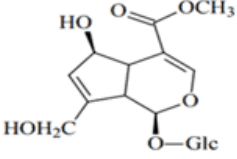
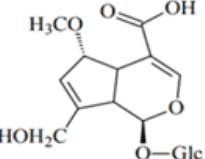
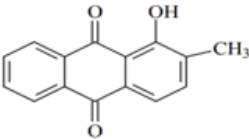
Source: Adapted from Sampaio (2010).

Table 2 - Chemical constituents with antitubercular pharmacological properties.

SUBSTANCE	PHARMACOLOGICAL PROPERTY
 Estigmasterol	Antitubercular
 B-sistosterol	Antitubercular
 Epidioxisisisterol	Antitubercular

Source: Adapted from Sampaio (2010).

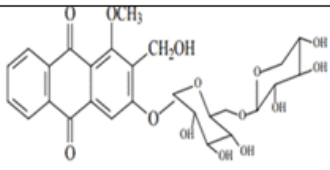
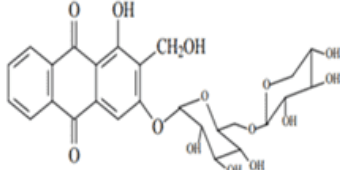
Table 3 - Chemical constituents with anti-cancer, larvicidal, inhibitory pharmacological properties of melanomas and tumor cells.

SUBSTANCE	PHARMACOLOGICAL PROPERTY
 <p>Morindona</p>	Anticancer.
 <p>Damnacanthol</p>	Anticancer and Larvicide.
 <p>Asperulosic acid</p>	Inhibitory activity of melanomas and inhibitory of tumor cells.
 <p>Scandoside methyl ester</p>	Inhibitory activity of melanomas.
 <p>Genosidic 9-epi-6-methoxy acid</p>	Inhibitory activity of melanomas.
 <p>1-hydroxy-2-methylantraquinone</p>	Larvicide.

Source: Adapted from Sampaio (2010).



Table 4 - Chemical constituents with hypoglycemic pharmacological properties.

SUBSTANCE	PHARMACOLOGICAL PROPERTY
 <p>Damnacanthol-3-O-b-D-primeverosideo</p>	Hypoglycemic
 <p>Lucidine 3- O-b-D-primeveroside</p>	Hypoglycemic

Source: Adapted from Sampaio (2010).

Enviado: Maio, 2020.

Aprovado: Maio, 2020.

<sup>1</sup> Pós-graduação Lato Sensu em Farmacologia Clínica; Pós-graduação Lato Sensu em Análises Clínicas e Microbiologia; Graduação Bacharel em Farmácia. ORCID: 0009-0004-6928-6024.

<sup>2</sup> Doutorado em andamento em Engenharia Química. Mestrado em Engenharia Química. Especialização em Tecnologia Industrial Farmacêutica. Graduação em Farmácia. ORCID: 0000-0001-5088-6389.