

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
LABORATÓRIO DE GENÔMICA E REPARO DE DNA

VICTÓRIA ALIBERTI DE NIGRIS

***Morinda citrifolia* Linn (Noni) como modulador de processos
redox: uma revisão sistemática**

OURO PRETO - MG
SETEMBRO /2025

VICTÓRIA ALIBERTI DE NIGRIS

***Morinda citrifolia* Linn (Noni) como agente agente modulador
de processos redox: uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito para obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof. Dr^a Camila Carrião M. Garcia

Coorientadora: Dr^a Hellen Vidal Santos

Coorientadora: Ms. Vanessa Teixeira Pinto

OURO PRETO MG
SETEMBRO 2025



FOLHA DE APROVAÇÃO

Victória Aliberti de Nigris

MORINDA CITRIFOLIA LINN (NONI) COMO AGENTE AGENTE MODULADOR DE PROCESSOS REDOX: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel

Aprovada em 04 de setembro de 2025

Membros da banca

Profa. Dra. Camila Carrião M. Garcia - Orientadora - Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Hellen Vidal dos Santos - Co-orientadora - Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto
Ms. Vanessa Teixeira Pinto - Co-orientadora - Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Angélica Bianchini Sanchez - Department of Entomology, Cornell University
Profa. Dra. Silvia de Paula Gomes - Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto

Camila Carrião Machado Garcia, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 08 de setembro de 2025



Documento assinado eletronicamente por **Camila Carrião Machado Garcia, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 08/09/2025, às 11:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0974728** e o código CRC **E066E522**.

Escrevo em estas linhas, frágeis e certeiras:

esta conquista, que hoje se declara,
é *nossa* obra.

Vocês podem ler o meu diploma com o meu nome,
mas,
sempre vou ler com o de vocês.

Integralmente, à minha família.

“Na hora de pôr a mesa, éramos cinco... enquanto um de nós estiver vivo, seremos sempre cinco” – José Luís Peixoto, A criança em ruínas

AGRADECIMENTOS

Ao Lucas, que sempre demonstrou interesse e me incentivava em tudo, mesmo sem compreender totalmente os detalhes do que faço, te agradeço por toda sua positividade, amor e paciência ao longo da minha trajetória acadêmica.

Às minhas amigas Iara, Rebeca, Ana e Lara, que foram fundamentais nestes últimos anos: meu muito obrigada, mais uma vez.

Agradeço à minha orientadora, Dr^a Camila, pela orientação sempre tão zelosa. Você é muito boa para mim! À minha coorientadora, Dr^a Hellen, por toda sua disponibilidade, calma e compreensão. À equipe do LabDNA, por tornar o ambiente de trabalho tão saudável e acolhedor. Destaco um agradecimento especial à Ms. Vanessa, por sua imensa contribuição e sensibilidade para comigo e pela indispensável colaboração na realização desta pesquisa.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Ouro Preto pelo apoio fundamental para que esse trabalho fosse desenvolvido e a FAPEMIG, CAPES e CNPq pelo incentivo ao longo de tantos anos.

RESUMO

Morinda citrifolia L. (Noni) é uma espécie vegetal de relevância farmacológica, amplamente reconhecida por suas propriedades funcionais, entre as quais se destacam ações anti-inflamatória, antioxidante, imunomodulatória e anticâncer. Embora tenha sido introduzida recentemente no Brasil, a espécie demonstrou boa adaptação às condições climáticas locais. Entretanto, a composição química de seus frutos apresenta variações consideráveis em decorrência de fatores extrínsecos, como tipo de solo, condições climáticas e sazonalidade. O uso terapêutico do Noni tem sido atribuído aos seus compostos bioativos que atuam como agentes antioxidantes, desempenhando função crucial na proteção celular e na manutenção da integridade do material genético contra danos promovidos por oxidação. Apesar desses atributos, a aplicabilidade dos efeitos do noni em humanos ainda é incerta, devido a variações interespecíficas na farmacocinética e à falta de padronização em suas preparações. Além disso, são escassos os estudos toxicológicos conduzidos no Brasil, reforçando a necessidade de estudos que sintetizem as evidências disponíveis e abrem perspectivas para novos estudos, com a finalidade de uso seguro e correto. O objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos antioxidantes de diferentes extratos de Noni em modelos *in vitro*, com ênfase em sua capacidade de modulação de processos redox. Foram incluídos estudos originais que avaliaram os mecanismos antioxidantes relacionados a processos redox em linhagens celulares, excluindo-se revisões e estudos *in vivo*. Dos 150 artigos identificados, 10 se enquadraram nos critérios de exclusão para análise. Os resultados demonstraram que os extratos de Noni atuam como agentes citoprotetores e antioxidantes em células normais sob estresse oxidativo, principalmente por meio da ativação da via Nrf2 e uma regulação positiva de enzimas como SOD, CAT e GPx, enquanto induzem apoptose e parada do ciclo celular em linhagens cancerosas, como HepG2 e A549, através da geração de estresse oxidativo seletivo. Conclui-se que o Noni possui potencial terapêutico modulador de processos redox, mas sua eficácia e segurança dependem criticamente da padronização dos extratos e do contexto celular avaliado. São necessários mais estudos para validar seu uso em aplicações biomédicas.

Palavras-chave: Noni; estresse oxidativo; antioxidantes; processos redox.

ABSTRACT

Morinda citrifolia L. (Noni) is a plant species of pharmacological relevance, widely recognized for its functional properties, including anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory, and anticancer activities. Although recently introduced in Brazil, the species has shown good adaptation to local climatic conditions. However, the chemical composition of its fruits varies considerably due to extrinsic factors such as soil type, climatic conditions, and seasonality. The therapeutic use of Noni has been attributed to its bioactive compounds, which act as antioxidant agents, playing a crucial role in cellular protection and maintaining the integrity of genetic material against oxidative damage. Despite these attributes, the applicability of Noni's effects in humans remains uncertain due to interspecific variations in pharmacokinetics and lack of standardization in its preparations. Furthermore, toxicological studies conducted in Brazil are scarce, highlighting the need for research that synthesizes available evidence and opens perspectives for further studies aimed at safe and correct use. The objective of this study was to investigate the antioxidant effects of different Noni extracts in *in vitro* models, with emphasis on their ability to modulate redox processes. Original studies evaluating antioxidant mechanisms related to redox processes in cell lines were included, while reviews and *in vivo* studies were excluded. Out of 150 articles identified, 10 were selected for analysis. The results demonstrated that Noni extracts exhibit a dual role: they act as cytoprotective and antioxidant agents in normal cells under oxidative stress—mainly with the activation of the Nrf2 pathway and upregulation of enzymes such as SOD, CAT, and GPx—while inducing apoptosis and cell cycle arrest in cancerous cell lines such as HepG2 and A549 through the generation of selective oxidative stress. It is concluded that Noni has therapeutic potential as a modulator of redox processes, but its efficacy and safety critically depend on extract standardization and the cellular context evaluated. Further studies are needed to validate its use in biomedical applications.

Keywords: Noni; oxidative stress; antioxidants; redox process.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Foto do Noni não maduro.	13
Figura 2. Cinco diferentes estágios do desenvolvimento da fruta do noni.	13
Figura 3. Classificação de antioxidantes.	18
Quadro 1. Ações e mecanismos de diversas substâncias antioxidantes.	19
Figura 4. Gráfico de estimativa de mortalidade no Brasil por câncer de 2022 a 2050.	22
Figura 5. Estágios da carcinogênese química e os eventos envolvidos em cada um.	23
Figura 6. Mecanismos de controle do ciclo celular e o câncer.	24
Figura 7. Fluxograma detalhado da metodologia.	27
Quadro 2. Quantidade de artigos encontrados no PubMed de acordo com os termos pesquisados.	27
Quadro 3. Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.	28

LISTA DE ABREVIÇÕES

- A549** - Células de adenocarcinoma de pulmão humano;
- ACD** - Morte Celular Acidental;
- AF** - Fração de suco de noni;
- AGE-BSA** - Produtos de Glicação Avançada da Albumina Sérica Bovina;
- AGP1** - Ácidos Graxos Poli-insaturados;
- Apaf-1** - Fator de Ativação da Peptidase Apoptótica 1;
- AR** - Aldose Redutase;
- ATP** - Trifosfato de Adenosina;
- BAEC** - Células Endoteliais Bovinas da aorta;
- BER** - Reparo por Excisão de Bases;
- CAT** - Catalase;
- CCK-8** - Cell Counting Kit-8;
- CF** - Fração de clorofórmio;
- Cu²⁺** - Ion cobre(II)
- DNA** - Ácido Desoxirribonucleico;
- DPPH** - 2,2-difenil-1-picrilhidrazil;
- DSB** - Reparo de Fita Dupla;
- EROs** - Espécies Reativas de Oxigênio (termo mais abrangente);
- FRAP** - Ferric Reducing Antioxidant Power;
- GPx** - Glutathione Peroxidase;
- GR** - Glutathione Redutase
- H₂O₂** - Peróxido de Hidrogênio;
- HeLA** - Primeiras letras do nome e sobrenome de Henrietta Lacks, linhagem celular;
- HepG2** - Células de hepatocarcinoma humano;
- HO-1** - Heme Oxigenase-1;
- HUVEC** - Células endoteliais de veia umbilical humana;

HWE - Extração por Água Quente;

ICAM-1 - Genes pró-inflamatórios;

INCA - Instituto Nacional de Câncer;

iNOS - Óxido nítrico sintase induzível;

L02 - Células de fígado humano normal;

LDL - Low-Density Lipoprotein;

LL2 - Células de pulmão de Lewis de camundongo;

LPS - Lipopossacarídeo;

MC - Extrato de clorofórmio;

MeSH - Medical Subject Headings;

Mm - Extrato de metanol;

MMR - Reparo de Incompatibilidade;

MRC5 - Células de fibroblasto de pulmão humano normal;

MTT - Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio;

Mw - Extrato de água;

NADPH - Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina Reduzido;

Nec-1 - Necrostatina-1;

NER - Reparo por Excisão de Nucleotídeos;

Nf-kB - Fator Nuclear kappa B;

NJPSd-1 - Polissacarídeo do noni;

NO - Óxido Nítrico;

NP - Polissacarídeos do noni;

Nrf2 - Fator Nuclear Derivado de Eritróide 2;

O₂⁻ - Ânion Superóxido;

OH• - Ânion Radical Hidroxil;

OMS - Organização Mundial da Saúde;

oxLDL - Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada;

PAI-1 - Genes pró-inflamatórios;

PARP-1 Poli(ADP-ribose) Polimerase 1;

PCD - Morte Celular Programada;

PEFAE - Extração por Campo Elétrico Pulsado;

RAGE - Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada;

RCD - Morte Celular Regulada;

RIPK - Receptor-Interacting Serine/Theorine Protein Kinases;

RNS - Espécies Reativas de Nitrogênio;

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio (termo genérico);

RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase;

SH-SY5Y - Células de neuroblastoma humano, modelo neuronal;

SOD - Superóxido Dismutase;

SOD-1 - Superóxido Dismutase-1;

SW872 - Célula de lipossarcoma humano, adipócitos;

TBARS - Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico;

TBHP - Hidroperóxido de Terc-Butila;

THP-1 - Linhagem celular de leucemia monocítica humana;

TNF - Fator de Necrose Tumoral;

TW - Text Word.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Noni	12
1.2. Processos Redox	15
1.3. Antioxidantes	17
1.4. Morte Celular	19
1.5. Câncer	21
2. OBJETIVOS	25
2.1 OBJETIVO GERAL	25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
7. REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

Morinda citrifolia Linn é uma planta popularmente conhecida como Noni. Embora tenha sido introduzida recentemente no Brasil, a espécie apresentou grande adaptação ao clima brasileiro.

O uso terapêutico do Noni tem sido atribuído aos seus compostos que atuam como agentes antioxidantes, desempenhando função crucial na proteção celular e na manutenção da integridade do material genético contra danos promovidos por oxidação (Costa *et al.*, 2013; Torres *et al.*, 2017; West *et al.*, 2018).

Diante disso, o Noni tem despertado interesse dentro da comunidade científica devido à sua dualidade funcional, atuando tanto como agente antioxidante - protegendo as células saudáveis contra danos por oxidação - quanto como composto citotóxico, promovendo a morte de células tumorais. Nesse contexto, o presente trabalho procurou averiguar através de uma revisão sistemática, o potencial modulador do extrato de *Morinda citrifolia* Linn em diferentes tipos de linhagens *in vitro*.

1.1 Noni

O Noni (*Morinda citrifolia* L.) da família *Rubiaceae* é uma espécie de arbusto ou árvore perene originalmente nativa do sul e sudeste da Ásia. Tal planta cresce principalmente em regiões tropicais e subtropicais (Jahurul *et al.*, 2021), como Polinésia, Havaí, Austrália, Índia, Hainan e Ilha de Taiwan na China (Pawlus; Kinghorn, 2007), por isso se adaptou rapidamente ao clima brasileiro. Seu fruto tem sido usado como alimento medicinal para o tratamento de várias doenças há 2000 anos (Chan-Blanco *et al.*, 2006) e é também comercializada mundialmente como suplemento alimentar (Pratap *et al.*, 2017).

Os frutos do noni medem entre 3 e 15 cm de comprimento por até 6 cm de largura. Sua aparência é oval e carnuda, com numerosos "botões" marrom-avermelhados em sua superfície (Figura 1). O noni possui sabor amargo ou adstringente quando maduro e um forte odor rançoso semelhante ao ácido butírico (Motshakeri e Ghazali, 2015). O cheiro fétido na maturação é a principal razão pela qual o fruto é conhecido como "fruto-queijo" ou "fruto-do-vômito" (Morton, 1992).

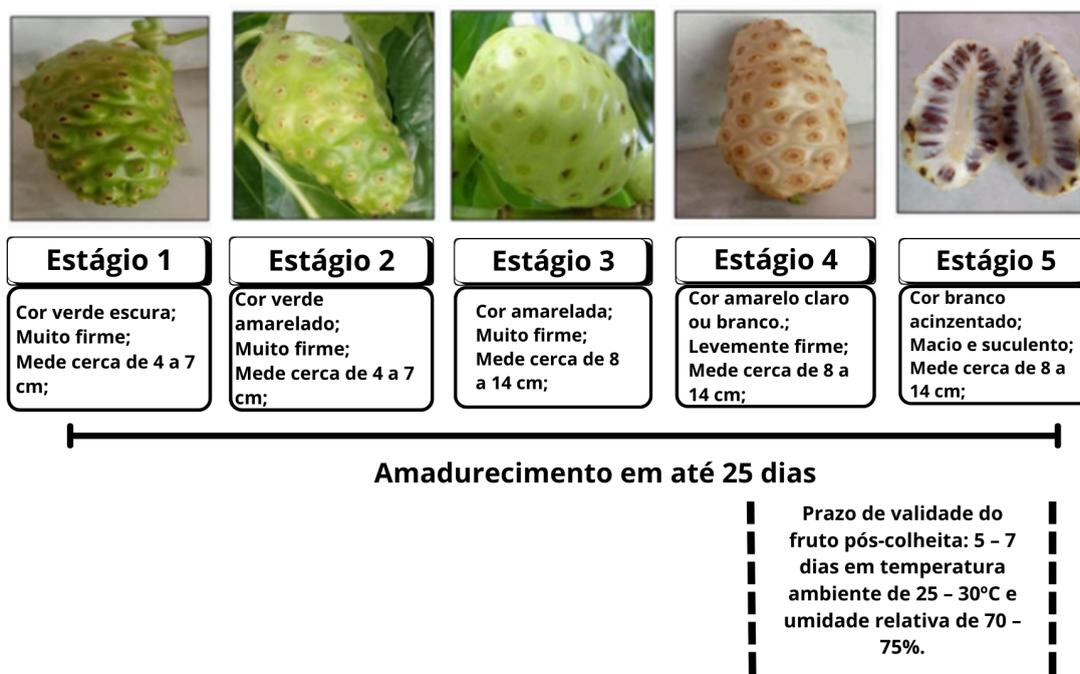
Figura 1. Foto do Noni não maduro.



Fonte: Chan-Blanco *et al.* 2006.

De acordo com Carrillo-López e Yahia (2011), frutos em diferentes estágios de maturação podem ser encontrados no mesmo arbusto ou árvore. A colheita pode ser realizada em diversos estágios, pois os frutos continuam a amadurecer naturalmente, já que produz gás etileno, um hormônio promotor de crescimento que induz a quebra de amido. Conforme Chan-Blanco e colaboradores em 2006, o processo de amadurecimento compreende cinco fases, correspondentes à tonalidade e à firmeza do fruto, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2. Cinco diferentes estágios do desenvolvimento da fruta do noni.



Fonte: Adaptado de Chan-Blanco *et al.* (2006).

A fruta Noni é dotada de alto valor nutricional e contém diversos ingredientes bioativos naturais. Cerca de 200 compostos vegetais foram identificados e isolados de diferentes partes da planta, incluindo ácidos orgânicos, polissacarídeos, polifenóis vegetais, flavonoides, iridoides, cumarinas, antraquinonas, ligninas, terpenóides, alcaloides e glicosídeos (Motshakeri; Ghazali, 2015; Zhang *et al.*, 2024). A maioria desses compostos demonstrou possuir benefícios significativos para a saúde, incluindo propriedades biológicas e farmacológicas e efeitos anticâncer, anti-inflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores (Kharaeva *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022; Ezzat *et al.*, 2021, Sousa *et al.*, 2018). Polifenóis, flavonoides e antraquinonas são os principais metabólitos secundários e componentes bioativos do fruto do noni (Motshakeri e Ghazali, 2015).

Segundo Chen e colaboradores em 2024, os polifenóis presentes no noni são os principais responsáveis pela sua atividade antioxidante. Mais de 8.000 compostos fenólicos já foram identificados e estudados por suas propriedades medicinais no noni (Almeida *et al.*, 2019; Singh; Sharma, 2019). Ainda, eles ressaltam que alguns estudos epidemiológicos indicam que a exposição prolongada a suplementos alimentares ricos em polifenóis pode reduzir o estresse oxidativo celular e ter efeitos protetores contra doenças como câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e doenças neurodegenerativas (Almeida *et al.*, 2019; Barbosa *et al.*, 2017).

A composição do fruto do noni é influenciada por reações bioquímicas e fisiológicas durante seu crescimento, desenvolvimento e maturação (Pino *et al.*, 2010). O solo onde é cultivado, condições de cultivo e clima também interferem na composição deste. Estudos realizados no Brasil indicam que a composição do noni é bastante similar à relatada em países asiáticos, caracterizando-se por alta umidade (80-90%), teores significativos de carboidratos, proteínas e potássio, e baixo conteúdo lipídico (Costa *et al.*, 2013; Faria *et al.*, 2014; Palioto *et al.*, 2015).

Os potenciais benefícios do noni podem ser parcialmente atribuídos aos seus componentes antioxidantes. Evidências mostram que antioxidantes dietéticos, particularmente os derivados de frutas, podem modular a função imunológica (Lee *et al.*, 2020; Institute For Medical Research, 2015). Estudos epidemiológicos correlacionaram dietas ricas em antioxidantes com menor incidência de câncer, possivelmente mediadas pelo aprimoramento imunológico (Hughes, 1999). Outras pesquisas também apoiam que a suplementação com antioxidantes pode melhorar parâmetros imunológicos em populações vulneráveis, incluindo idosos (De La Fuente, 2002; Carr; Maggini, 2017). Esses achados sugerem um mecanismo plausível pelo qual o noni poderia exercer seus efeitos

imunomoduladores, embora evidências diretas de estudos em humanos ainda sejam necessárias para confirmar essa relação; a análise da segurança dos alimentos é uma etapa primordial, considerando a potencial presença de agentes tóxicos para seres humanos.

Apesar disso, alguns povos australianos comiam o fruto do noni durante a estação seca e fria, de maio a agosto, no Território do Norte da Austrália (Maiden, 1889). As folhas de noni eram consumidas tanto cruas quanto cozidas em Java e na Tailândia (Ochse; Van Den Brink, 1931). A Polinésia Francesa tem sido uma das principais fontes desse suco, onde o purê de noni constitui uma das maiores exportações agrícolas da região (West, Jensen, Westendorf, 2008). Enquanto que, no Brasil, sua comercialização em escala industrial não é permitida devido à escassez de estudos que comprovem sua eficácia e segurança (Barborsa *et al.*, 2017; Sousa *et al.*, 2018).

Pesquisas atuais investigaram os potenciais benefícios à saúde atribuída ao noni, porém a maioria dos estudos limitam-se a experimentos *in vitro* e *in vivo* utilizando extratos de noni não padronizados ou sucos em concentrações não especificados (Assi, *et al.*, 2017; Torres *et al.*, 2017). Estudos clínicos relataram que o extrato em pó do fruto do noni exibe efeitos promissores na prevenção do câncer. Em modelos experimentais com ratos, a suplementação dietética com 5% de pó de noni reduziu significativamente a incidência de tumores esofágicos induzidos quimicamente e atenuou os níveis de citocinas pró-inflamatórias (Stoner *et al.*, 2010).

Embora vários estudos de intervenção em humanos utilizando suco de noni tenham sido realizados com pacientes em diversos estados patológicos, em especial no câncer, é consenso geral que mais testes clínicos e de segurança ainda são necessários (Torres *et al.*, 2017; West *et al.*, 2018), já que na literatura, o noni é repleto de resultados controversos, seus resultados são dependentes do contexto avaliado, onde uma mesma concentração de noni pode demonstrar um efeito citoprotetor assim como citotóxico (Almeida *et al.*, 2019; Barbosa *et al.*, 2017; Mathivanan *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2018).

1.2. Processos Redox

Reações de oxidação e redução são reações químicas que ocorrem simultaneamente no organismo, processos no qual ocorre a transferência de elétrons de um átomo para o outro. Na oxidação ocorre a perda de elétron e na redução, o ganho (KUMAR; PANDEY, 2015; RADI, 2018)

Em sistemas biológicos, ocorrem constantemente reações redox que geram espécies reativas, destacando-se as espécies reativas de oxigênio (ROS) e as espécies reativas de nitrogênio (RNS) como as mais comuns (Bagyi *et al.*, 2021).

As espécies reativas de oxigênio, tais como ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ânion radical hidroxila (HO^{\cdot}) e outros, podem ter origem endógena e exógena. As principais fontes endógenas de geração de ROS são peroxissomos, NADPH oxidase, xantina oxidase, mitocôndrias e citocromo P-450. Como vias exógenas, podem ser citadas radiação, cigarro e exposição a solventes orgânicos (Hitchon e El-Gabalawy, 2004). As ROS também são reconhecidas como fatores de risco e aceleradoras de doenças autoimunes, uma vez que existe uma estreita relação entre o estresse oxidativo e essas patologias (Surh, 2005).

A formação excessiva de radicais livres endógenos pode ser causada por: (1) ativação exacerbada de fagócitos; (2) falhas na transferência de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial; (3) aumento da concentração de íons metálicos de transição devido à liberação de grupos heme em situações de lesão tecidual ou doenças metabólicas e (4) redução na capacidade das defesas antioxidantes. Entretanto, permanece um desafio estabelecer se os radicais livres atuam como agente causal em doenças ou como fatores agravantes ao dano patológico (Halliwell e Gutteridge, 1999; Droge, 2002; Oktyabrsky e Smirnova, 2007).

Segundo Halliwell e Gutteridge (2007), a presença de íons ferro (Fe^{2+}) e outros metais de transição catalisa a conversão do ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em radical hidroxila (HO^{\cdot}) através da reação de Fenton, processo reconhecido como principal mediador da toxicidade celular associada às ROS. Quando formado o HO^{\cdot} , ele rapidamente reagirá com a molécula mais próxima, que pode ser lipídeos, proteínas ou bases de DNA. Isso acontece porque ele apresenta maior reatividade, meia-vida extremamente curta e constante de reação bastante alta quando comparada às outras espécies reativas. Sabe-se que espécies reativas podem contribuir na ativação das caspases, tanto por via intra quanto extracelular, levando à apoptose (Halliwell e Gutteridge, 2007).

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é, assim como o ânion superóxido e o radical hidroxila, um membro-chave da classe das espécies reativas de oxigênio (EROs). Diferentemente dos supracitados, o H_2O_2 , menos reativo, está envolvido em diversos processos fisiológicos, como sinalização hipóxica, diferenciação e proliferação celular, além de atuar na mediação de respostas imunes. No entanto, segundo Schieber e Chandel; Holmström e Finkel, ambos em 2014, a ação do H_2O_2 é profundamente influenciada por três parâmetros interdependentes: seu contexto celular, sua concentração e tempo de exposição.

O H_2O_2 , juntamente com outros mensageiros secundários, o óxido nítrico (NO) e sulfeto de hidrogênio (H_2S), é produzido enzimaticamente assim que um receptor detecta as cascatas de sinalização. Esses mensageiros secundários ativam, por sua vez, uma cascata de proteínas por meio de oxidações específicas, o que leva a uma resposta metabólica da célula (LORENZEN *et al.*, 2017). Assim, o H_2O_2 não é mais considerado apenas um subproduto tóxico indesejado, mas desempenha um papel importante no controle de processos celulares vitais.

O estresse oxidativo é caracterizado por uma produção excessiva de espécies pró-oxidantes, que supera a capacidade de neutralização pelos sistemas antioxidantes (Sies, 1985). Quando os níveis de oxidantes excedem os limites fisiológicos, ocorrem danos cumulativos a componentes celulares essenciais, incluindo peroxidação lipídica, modificações em proteínas e lesões no material genético (Cui, Kong e Zhang, 2012; Lam, 2016).

O sistema redox, então, apresenta uma dualidade funcional: concentrações elevadas de ROS estão associadas na ativação do NF- κ B com a manutenção do processo inflamatório atuando como agente causal de dano a macromoléculas (Kim *et al.*, 2007), por outro, sugere-se que baixas concentrações de ROS participem na regulação de diferentes funções nas células eucarióticas, tais como proliferação, biossíntese de hormônios, quimiotaxia, explosão oxidativa, apoptose e outras (Oktyabrsky e Smirnova, 2007). O desequilíbrio no estado redox tem efeitos potencialmente deletérios sobre a biologia celular, anteriormente discutida. Por isso, existem vários mecanismos antioxidantes envolvidos na proteção de células, neutralizando o excesso de espécies reativas, prevenindo danos oxidativos cumulativos que possam comprometer a integridade celular (Blair, 2006; Soneja *et al.*, 2005).

1.3. Antioxidantes

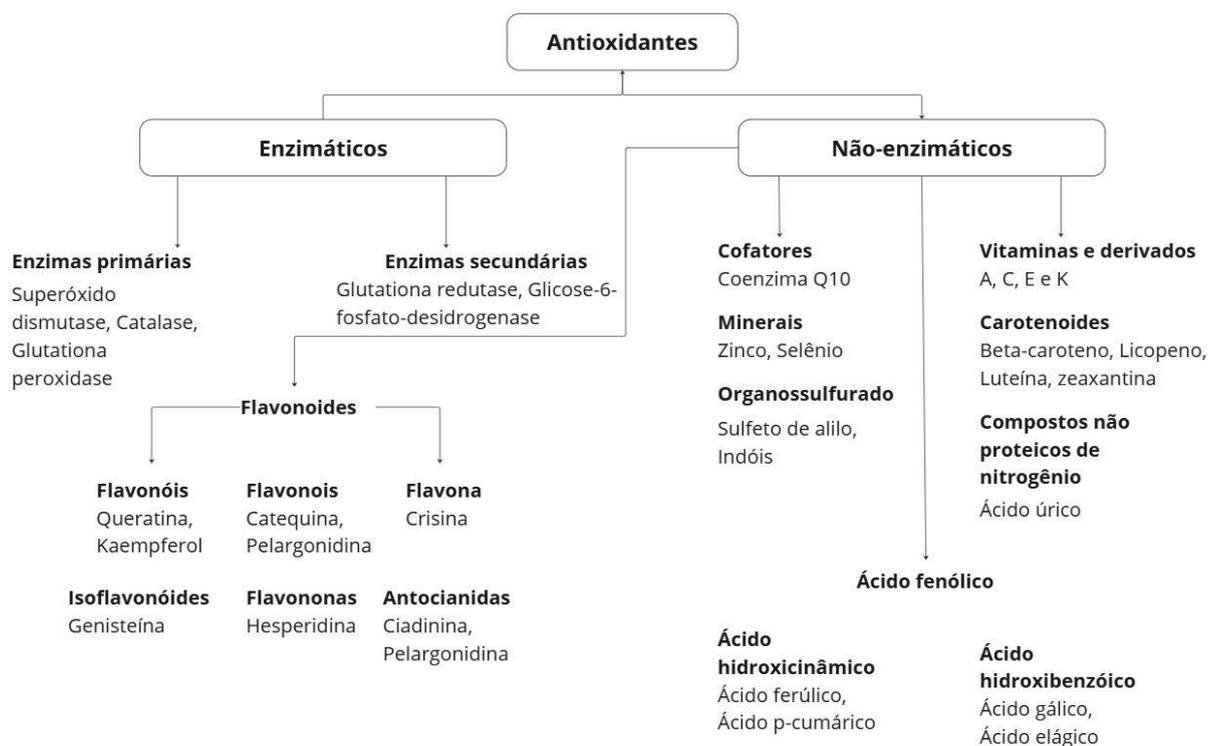
Como discutido anteriormente, as células mantêm níveis fisiológicos de processos oxidativos e redutivos, essencial para o funcionamento do metabolismo fisiológico. Quando essa regulação é conturbada, seja pelo aumento excessivo de radicais livres, seja pela diminuição ou ineficiência dos sistemas antioxidantes, ocorrem danos por oxidação significativos às estruturas celulares (Gaschler e Stockwell, 2017).

Concentrações de ROS superiores às toleradas pelas células, associadas ao chamado "estresse oxidativo" (Sies, 2017), desempenham um papel fundamental na ativação da morte celular programada. O desequilíbrio em direção a um estado celular pró-oxidante causa danos

celulares e subcelulares (por exemplo, nas mitocôndrias), indução da senescência celular e, eventualmente, morte celular (Murphy, 2009).

Para combater esses efeitos prejudiciais, as células desenvolveram um sofisticado sistema de defesa antioxidante, responsável por manter os níveis de radicais livres e espécies reativas não-radicaís dentro de limites fisiológicos aceitáveis. Este sistema está dividido em: enzimático e não enzimático. Este último é constituído por uma variedade de substâncias com atividade antioxidante, que podem ser de origem endógena (produzidas pelo organismo) ou dietética (obtidas através da alimentação) conforme figura 3 (Carocho e Ferreira, 2013).

Figura 3. Classificação de antioxidantes.



Fonte: Adaptado de Carocho e Ferreira, 2013.

De um ponto de vista funcional, os antioxidantes são definidos como quaisquer substâncias que, mesmo em concentrações inferiores às de um substrato oxidável, são capazes de retardar ou inibir de forma eficaz a oxidação. Exercem sua proteção através de dois mecanismos principais: ação direta (neutralizando radicais livres e espécies reativas não radicais) ou ação indireta (participando da regulação ou modulação de sistemas enzimáticos dedicados à defesa antioxidante) (Quadro 1) (Halliwell e Whiteman, 2004).

Quadro 1. Ações e mecanismos de diversas substâncias antioxidantes.

Antioxidantes	Ação	Referências
Não enzimáticos (de origem dietética)		
Vitamina A (β -caroteno)	Proteção contra a oxidação de lipídeos e DNA	Rodrigo et al. 2007
Vitamina C (ácido ascórbico)	Inibição das EROs (agente redutor). Estimula o poder antioxidante da vitamina E e selênio. Proteção contra danos causados pela LDL-ox	Rodrigo et al.2007
Vitamina E (α -tocoferol)	Proteção contra a peroxidação dos ácidos graxos insaturados da membrana celular e de LDL. Converte $O_2\bullet$ e H_2O_2 em formas menos reativas	Rodrigo et al. 2007
Cu, Zn, Mn, Se	Cofatores das enzimas antioxidantes SOD-Cu/Zn, SOD-Mn e GSH-Pox	Vincent et al. 2007
Outros carotenóides (licopeno)	Proteção contra a peroxidação dos ácidos graxos insaturados da membrana celular e de LDL. Converte $O_2\bullet$ carotenóides H_2O_2 em formas menos reativas	Visioli et al. 2006
Fitoquímicos (resveratrol, catequinas, quercetinas, ácidos fenólicos e outros)	Proteção contra a oxidação de lipídeos e DNA	Fito et al. 2007
Enzimáticos		
SOD	SOD-Cu/Zn (citoplasma), SOD-Mn (mitocôndria). Catalisa a conversão do radical superóxido ($O_2\bullet$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2)	Vincent et al. 2007
CAT	Catalisa a conversão de H_2O_2 em O_2 e H_2O	Vincent et al. 2007
GPx	Catalisa a redução do H_2O_2 a H_2O	Vincent et al. 2007

Fonte: Adaptado de Barbosa *et al.*, 2008

1.4. Morte celular

A morte celular é definida como a degeneração das funções vitais da célula, como sua capacidade de produzir ATP e manter a homeostase redox, culminando na perda de integridade estrutural, o que se caracteriza pelo rompimento e fragmentação de suas membranas. Esse processo é crucial para o desenvolvimento de organismos multicelulares, ocorrendo tanto em contextos fisiológicos quanto patológicos. Conforme a classificação do *Nomenclature Committee on Cell Death* (2018), os mecanismos de morte celular dividem-se em dois tipos principais: a morte celular acidental (ACD, de *accidental cell death*) e a morte celular regulada (RCD, de *regulated cell death*) (GALLUZZI *et al.*, 2018).

A ACD é um evento catastrófico, instantâneo e incontrolável, desencadeado pela exposição celular a condições de alto estresse físico, químico ou mecânico. Em contrapartida, a RCD é mediada por uma maquinaria molecular específica, o que a torna passível de modulação por meio de intervenção farmacológica ou manipulação genética (Galluzzi *et al.*, 2018). Diferentemente da ACD, a RCD pode ser iniciada independentemente de perturbações no ambiente extracelular, desempenhando um papel crucial em processos como renovação tecidual, desenvolvimento embrionário e defesa contra patógenos. As modalidades de RCD que ocorrem de forma autônoma são também classificadas como morte celular programada (PCD, de *programmed cell death*). Essas vias são essenciais, por exemplo, para a eliminação

de células que acumulam mutações genéticas potencialmente perigosas (Galluzzi *et al.*, 2018; Vandenabeele *et al.*, 2010).

Dada a centralidade das RCDs na homeostase orgânica, é plausível supor que disfunções em suas maquinarias moleculares estejam relacionadas ao desenvolvimento de doenças, como o câncer (DELBRIDGE *et al.*, 2012; HANAHAN, 2022). A apoptose, pioneiramente descrita como uma forma de RCD, permanece como o mecanismo mais bem compreendido até o momento (GALLUZZI *et al.*, 2018; PETER *et al.*, 1997). Contudo, também são reconhecidas diversas outras vias de morte regulada: necroptose e a ferroptose constituem alguns exemplos notáveis (DEGTEREV *et al.*, 2005; DIXON *et al.*, 2012; GALLUZZI *et al.*, 2018).

A apoptose foi primeiramente descrita em 1972, por Kerr, Wyllie e Currie. Trata-se de um mecanismo de RCD que se desencadeia por meio de uma sequência ordenada de eventos, ativada pela célula em resposta a danos irreversíveis em seus componentes ou em sua forma. Esse caminho prepara células danificadas ou disfuncionais para uma eliminação orientada, facilitando seu reconhecimento e fagocitose por células especializadas, evitando, assim, o desencadeamento de respostas inflamatórias indesejáveis (Elmore, 2007; Fulda e Debatin, 2006; Obeng, 2021).

Existem duas vias centrais para induzir a apoptose: a via extrínseca (via do receptor de morte) e a via intrínseca (via mitocondrial) (Galluzzi *et al.*, 2018). Em ambos os casos, se uma célula for iniciada por estímulos extracelulares ou sinais intracelulares, as membranas mitocondriais externas tornam-se permeáveis ao citocromo c interno, que é então liberado no citosol. O citocromo c recruta Apaf-1 e a pró-caspase-9 para compor o apoptossomo, que desencadeia uma cascata de sinalização da caspase 9/3, resultando em apoptose (Elmore, 2007; Obeng, 2021).

A descoberta, em 1980, de que o Fator de Necrose Tumoral (TNF) podia induzir não apenas apoptose, mas também uma morte com características necróticas, abriu caminho para investigações que, décadas depois, demonstraram que essa necrose ocorria especificamente em contextos com inibição de caspases (Degterev *et al.*, 2005; Weinlich *et al.*, 2017). Esses achados, somados à identificação do papel regulatório das proteínas da família RIPK (*Receptor-Interacting Serine/Threonine Protein Kinases*) na morte celular e à descoberta da necrostatina-1 (Nec-1) como um inibidor específico da atividade quinase de RIPK1, permitiram caracterizar uma via de necrose regulada, denominada necroptose.

Há também a ferroptose, um mecanismo de morte celular não apoptótico que requer o composto do ferro, um metal redox-ativo (Dixon *et al.*, 2012; Galy, Conrad e Muckenthaler,

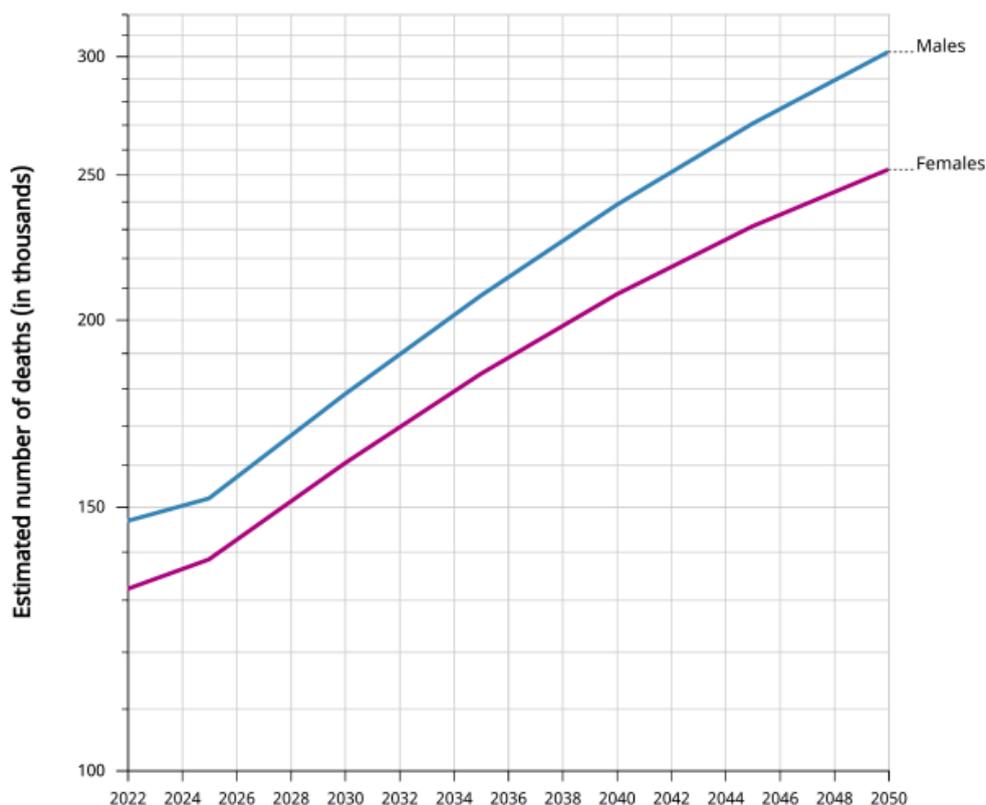
2023). O ferro intracelular livre ou as enzimas que contêm ferro reagem com o oxigênio e os lipídios que contêm ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) para gerar altos níveis de peróxidos lipídicos de membrana. Essa característica é a que difere este mecanismo de outras formas de morte celular (Conrad e Pratt, 2019). Esses peróxidos lipídicos de membrana podem ser letais para a célula quando se acumulam em níveis elevados. Portanto, qualquer célula na biosfera que contenha ferro, oxigênio e lipídios com AGPI pode estar em risco de sofrer ferroptose. Por essa razão, as células evoluíram com poderosos mecanismos catalisados por enzimas para se defender contra danos oxidativos à membrana e o início da ferroptose (Ursini e Maiorino, 2020; Almeida, 2022). A ferroptose é um processo fisiológico com um papel na homeostase, nomeadamente na supressão de tumores (Jiang *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2018) e também pode ser ativada em condições de doenças agudas e crônicas (Stockwell, 2022).

1.5 Câncer

Câncer é um termo que abrange mais de 100 tipos de doenças malignas que crescem de maneira desordenada nas células, com potencial para invasão local ou a distância (INCA, 2022). O termo neoplasia é um conceito amplo que abrange os crescimentos celulares não cancerosos (benignos) quanto os cancerosos (malignos), enquanto câncer refere-se às neoplasias malignas, que acabam invadindo tecidos e órgãos, podendo provocar a metástase, processo de espalhamento para outras áreas do corpo, agravando o estado do paciente e dificultando o tratamento.

Cada neoplasia apresenta particularidades clínicas e biológicas, as quais determinam seu comportamento invasivo e influenciam nas estratégias de diagnóstico, tratamento e prognóstico. De acordo com Ferlay *et al.*, 2021, 1 em cada 5 indivíduos desenvolverá câncer ao longo da vida e os 10 tipos mais comuns representam mais de 60% dos casos novos. Diante disso, é evidente que o câncer constitui uma grave questão de saúde pública. O contínuo e crescente aumento na taxa de mortalidade reforça a necessidade constante de novos estudos, que são essenciais para aprofundar a compreensão da doença e melhorar os prognósticos. Estima-se que, até 2050, sejam diagnosticados aproximadamente 300 mil novos casos em homens e 250 mil em mulheres, das diversas faixas etárias (Figura 4).

Figura 4. Gráfico de estimativa de mortalidade no Brasil por câncer de 2022 a 2050.



Fonte: Adaptado de Globocan (2025).

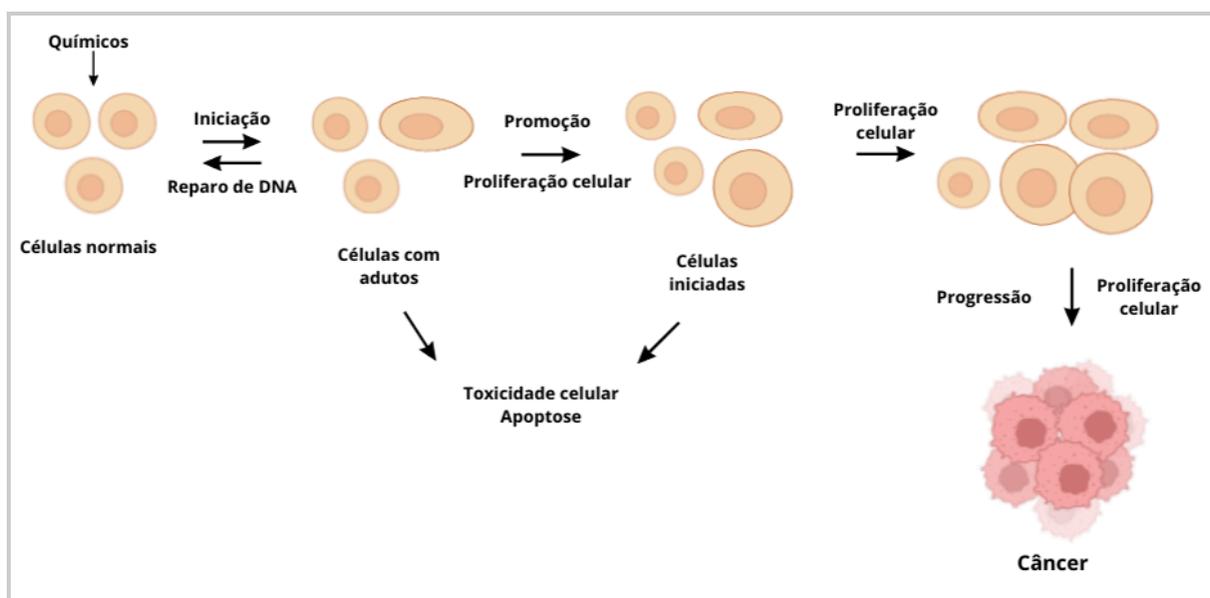
O processo da formação de um câncer, denominado de carcinogênese ou oncogênese, foi definido como a capacidade de um composto desencadear o processo de desenvolvimento do câncer em humanos e animais sob condições adequadas, atuando em um ou vários órgãos e tecidos (De Silva; Alcorn, 2023). Os fatores responsáveis pelo desenvolvimento do câncer podem ser de origem exógena e/ou endógena (Gutiérrez & Salsamendi, 2001). O primeiro grupo inclui hábitos nutricionais, nível socioeconômico, estilo de vida, agentes físicos como as radiações ionizantes e não ionizantes, compostos químicos que podem ser naturais e/ou sintéticos e agentes biológicos como alguns vírus, *Helicobacter pylori*, assim como fatores de crescimento (Pitot e Dragan, 1991; Barrett e Anderson, 1993; Weisburger, 1999; Lutz, 2002). Hábitos de vida não saudáveis, como consumo excessivo de álcool, fumar tabaco e derivados, ingestão de alimentos ultraprocessados e contaminação por micotoxinas, são responsáveis por maiores incidências de certos tipos de neoplasias, como fígado, pulmão e boca em diversos grupos populacionais (Gomes-Carneiro *et al.*, 1997; Weisburger, 1999; Gutiérrez e Salsamendi, 2001).

Entre os fatores endógenos destacam-se danos ao sistema imunológico e processos inflamatórios de etiologia indeterminada (ex.: colite ulcerativa, pancreatite), genótipo, idade, desequilíbrio endócrino... (Bennett et. al, 2018).

Segundo dados da Sociedade Catarinense de Pediatria, em 2021, ‘o câncer, em nível molecular, é uma doença causada pela combinação de alterações hereditárias e adquiridas no genoma, determinando distúrbios no crescimento celular, falha na diferenciação ou redução na apoptose’.

Estudos realizados utilizando modelos animais, ensaios *in vitro* e análises epidemiológicas permitiram aos pesquisadores concluir que a patogênese neoplásica constitui um processo complexo que pode ser dividido em três estágios distintos: iniciação, promoção e progressão (Liu *et al.*, 2015; Senga e Grose, 2023). Alterações na estrutura do genoma ocorrem ao longo dos três estágios do desenvolvimento neoplásico (Pitot e Henry, 2001; Luch, 2005). Modificações na expressão gênica ocorrem durante a fase de promoção, com proliferação seletiva de células iniciadas e desenvolvimento de células pré-neoplásicas (Gutiérrez e Salsamendi, 2001). Durante os estágios de iniciação e promoção, a apoptose e a proliferação celular podem ocorrer em diferentes taxas, mantendo-se equilibradas. Na fase de progressão, esse equilíbrio é alterado, dando origem a lesões (Robins e Cotran, 2010) (Figura 5).

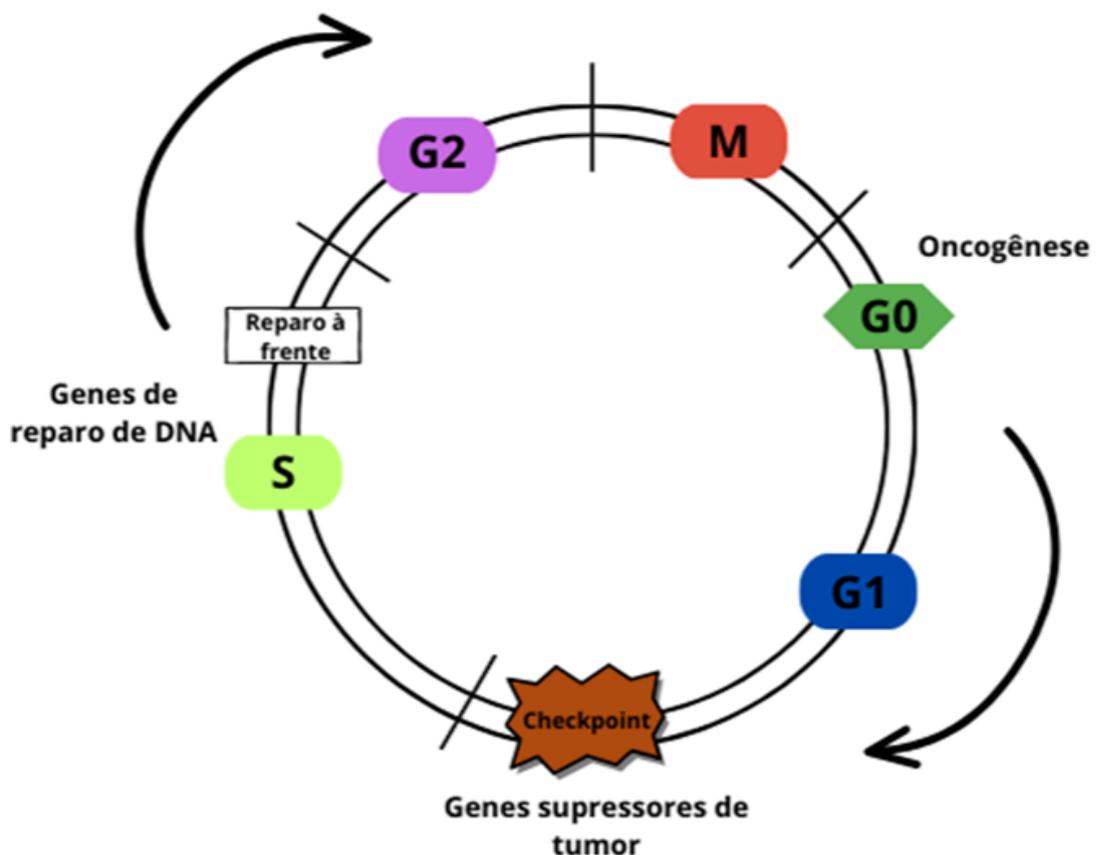
Figura 5. Estágios da carcinogênese química e os eventos envolvidos em cada um.



Fonte: Autoria própria realizada pelo Biorender.

Os sistemas de reparo celular atuam como mecanismos de defesa essenciais contra esses danos, sendo coordenados por um complexo sistema enzimático sob rigoroso controle genético. Esses mecanismos incluem o reparo por excisão de bases ou nucleotídeos, o reparo por recombinação homóloga e o sistema de reparo de incompatibilidades (*mismatch repair*) (Friedberg, 2003). A eficiência desses processos de reparo é determinante para a prevenção da iniciação tumoral e representa um fator crucial na susceptibilidade individual ao desenvolvimento de neoplasias, então, o desenvolvimento neoplásico requer falhas nos mecanismos de defesa celular, os quais são regulados por pontos de controle (*checkpoints*) que podem impedir a entrada de células com danos no DNA no ciclo celular antes que ocorra o reparo do DNA (bloqueio na fase G1) e antes da divisão celular (bloqueio na fase G2) (Figura 6) (Khan e Dipple 2000).

Figura 6. Mecanismos de controle do ciclo celular e o câncer.



Fonte: Autoria própria realizada pelo Canva.

Há interesse consolidado na utilização de compostos de origem vegetal para o tratamento de diversas patologias em virtude de sua escalabilidade, sustentabilidade e potenciais benefícios terapêuticos (Shafari; He; Nikfarjam, 2019; Buyel, 2018). Dentre as

espécies com notório potencial biológico, como, *Cnidocolus quercifolius* (Faveleira), *a* e *Libidibia ferrea* (Juca ou Pau-Ferro) (Oliveira Silva *et al.*, 2024) destaca-se *Morinda citrifolia* L., cuja relevância como planta medicinal é atestada por seu uso popular como agente antineoplásico e modulador de vias celulares (PIMENTEL *et al.*, 2016).

Diante desse contexto, a presente revisão sistemática justifica-se pela necessidade de sintetizar e avaliar criticamente as evidências científicas existentes sobre a capacidade moduladora de *Morinda citrifolia* Linn em processos redox.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar, por meio de uma revisão sistemática, os efeitos antioxidantes do noni (*Morinda Citrifolia* L.) *in vitro*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Investigar a capacidade antioxidante do Noni *in vitro* em diferentes tipos de extratos.
- II. Comparar as metodologias, doses e modelos utilizados para detecção da atividade antioxidante do Noni.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

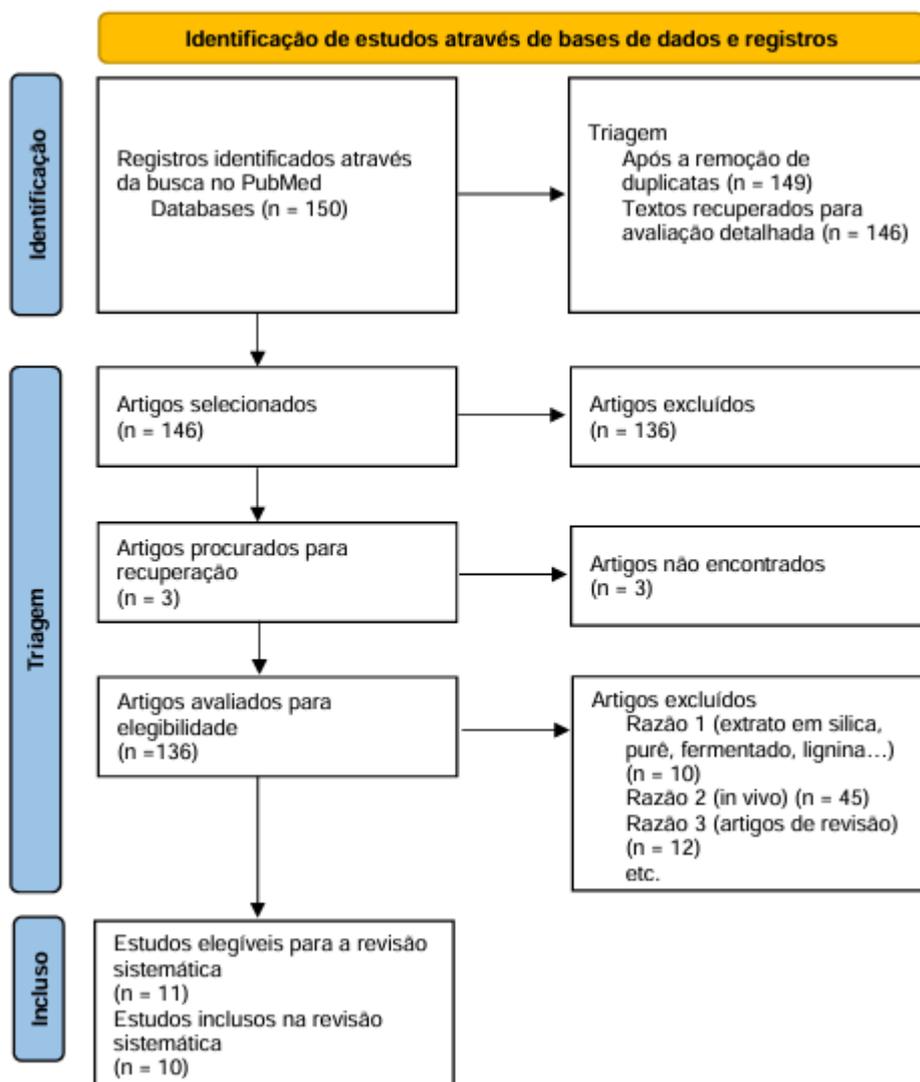
A revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de investigar e sintetizar as evidências científicas sobre a atividade antioxidante do extrato aquoso, metanólico, etanólico e hidroalcoólico de *Morinda citrifolia* (noni), com ênfase em seus mecanismos de ação em processos redox e sua avaliação em modelos de linhagens celulares.

A estratégia de busca foi realizada na base de dados PubMed, utilizando uma *string* de busca construída com termos controlados (MeSH – *Medical Subject Headings*) e não controlados (campo [tw] – *Text Word*) para maximizar tanto a sensibilidade quanto a precisão da recuperação de artigos. A estratégia final combinou os conceitos da seguinte forma: ("Morinda citrifolia"[Mesh] OR "Noni"[tw]) AND ("Antioxidant activity"[Mesh] OR "Antioxidant"[tw]). Não foi aplicado nenhum filtro temporal para a busca.

O processo de seleção dos artigos seguiu alguns critérios pré-estabelecidos. Foram incluídos artigos originais publicados em inglês que avaliaram especificamente os extratos aquoso, metanólico, etanólico e hidroalcoólico de noni, investigando mecanismos antioxidantes e utilizando linhagens celulares em seus respectivos modelos experimentais. Desta forma, foram excluídos artigos que se enquadravam nas seguintes categorias: duplicatas; artigos de revisão; metodologia não claramente descrita; estudos *in vivo*; ausência de avaliação da atividade redox; idioma diferente do inglês; artigos que abordavam o gênero *Morinda* sem focar na espécie *citrifolia*; e aqueles que não atingiram nenhum dos critérios supracitados. Especificamente, também foram descartados estudos que utilizaram diferentes extratos que não o aquoso, metanólico, etanólico e hidroalcoólico, tais como: suco de noni microfiltrado, fermentado ou purê; extratos em silico ou em acetato de etila; óleo essencial; extratos provenientes de raízes ou do fruto inteiro; e aqueles obtidos por dissolução ou por extração com lignina purificada.

O processo de triagem foi realizado em etapas como consta no fluxograma (figura 7), proposto pelas diretrizes PRISMA. É importante ressaltar que três artigos identificados na busca inicial não puderam ser recuperados na íntegra, mesmo após tentativas de acesso via portais distintos e foram conseqüentemente excluídos da revisão. Além de um artigo selecionado que foi retratado posteriormente pela revista publicada. Apenas os estudos que atenderam a todos os critérios após a leitura integral foram incluídos na síntese final.

Figura 7. Fluxograma detalhado da metodologia.



Todos os dez artigos da presente revisão possuem um parâmetro de qualidade e relevância, tendo em vista o processo rigoroso estabelecido pela *National Library of Medicine* (NLM) para ser indexado no PubMed. Apenas periódicos de reconhecida propriedade e rigor científico são selecionados para anexo, garantindo sua credibilidade para a comunidade científica.

Os dados dos artigos selecionados foram extraídos e organizados de forma sistemática, coletando informações como: autor e ano de publicação, linhagem celular utilizada, metodologia de preparação do extrato, ensaios antioxidantes empregados, parâmetros redox avaliados e seus principais resultados relacionados à atividade antioxidante.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A quantidade de artigos encontrados na plataforma PubMed, conforme os 4 termos chaves sozinhos e combinados utilizados para a realização do trabalho, estão sintetizados no quadro abaixo (2).

Quadro 2. Quantidade de artigos encontrados no PubMed de acordo com os termos pesquisados.

Termos	Número de resultados
Noni [tw]	592
<i>Morinda Citrifolia</i> [MeSH]	653
Antioxidant [tw]	318,277
Antioxidant activity [MeSH]	190,902
Quando combinados:	150

Na busca bibliográfica inicial, utilizando a combinação das quatro palavras-chave, foram identificados 150 artigos. Aplicando os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, este número foi reduzido a 11 estudos para análise. Vale reforçar que, dos onze artigos inicialmente selecionados, um foi posteriormente identificado como retratado e, portanto, excluído da análise final.

Os 10 artigos elegíveis para esta revisão estão sumarizados na Tabela 2, a qual detalha para cada estudo: a referência, linhagem celular utilizada, o protocolo de tratamento aplicado, a metodologia empregada para avaliação da atividade antioxidante e o respectivo resultado.

Quadro 3. Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Legenda: Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Referência	Modelo celular	Métodos	Tratamento	Resultados
LI, Jean <i>et al.</i> , 2020	Células de hepatocarcinoma humano (HepG2), Células de fígado humano normal (L02).	Foram utilizados três métodos distintos de extração para datar os polissacarídeos do noni (NP) por água quente (HWE), campo elétrico pulsado (PEFAE) e ultrassom. Análise da bioatividade foi feita através do ensaio CCK-8.	As células foram tratadas com diferentes concentrações (0, 125, 250, 500 µg/mL) dos polissacarídeos extraídos do fruto totalmente maduro por HWE (HWE-NP), PEFAE (PEFAE-NP) e UAE (UAE-NP).	Todos os polissacarídeos (NPs) inibiram a proliferação celular em HepG2 dependente da dose. UAE-NP mostrou a maior citotoxicidade contra HepG2. Em células normais (L02), os NPs causaram um nível de apoptose muito menor, indicando um efeito seletivo.
Salleh, M. N. <i>et al.</i> , 2002	Células de hepatocarcinoma humano (HepG2).	Oxidação do LDL: medida pela formação de dienos conjugados (tempo de lag). Ensaio de TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico). Receptor LDL através do ensaio de LDL-ouro em células intactas.	As células foram tratadas por 24h com extrato metanólico do noni (concentração de 10mg/mL). Para os ensaios de oxidação, os extratos foram testados a 12.5 µg/mL. Não especificado o estágio de maturação do noni para sua extração.	A folha do noni não inibiu a oxidação do LDL, mas aumentou a atividade do receptor LDL em 49%.

continua...

Legenda: Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Referência	Modelo Celular	Métodos	Tratamento	Resultados
LIM, Swee-Ling <i>et al.</i> , 2016	Células de adenocarcinoma de pulmão humano (A549), carcinoma de pulmão de Lewis de camundongo (LL2) e fibroblasto de pulmão humano normal (MRC5)	Extração: Folhas de noni extraídas com etanol 50%. Viabilidade celular (MTT), apoptose (dupla coloração com laranja de acridina/iodeto de propídeo), ciclo celular (citometria de fluxo) e atividade de caspase (ensaio bioluminescente).	As células foram tratadas com o extrato de folha de Noni ($IC_{50} = 23.47 \mu\text{g/mL}$ para A549 e $5.50 \mu\text{g/mL}$ para LL2) e Erlotinib ($IC_{50} = 2.83 \mu\text{g/mL}$) por 24-72h. Não especificado o estágio de maturação do noni para sua extração.	O extrato induziu apoptose e parada do ciclo celular na fase G0/G1 nas células A549. Aumentou significativamente a atividade das caspases-3 e -8 mas não da caspase-9. Reduziu inflamação e necrose em tecidos pulmonar e hepático. Regulou positivamente a expressão de genes pró-apoptóticos, anti-inflamatórios e antioxidantes. Regulou negativamente genes pró-tumorigênicos

continua...

Legenda: Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Referência	Modelo Celular	Métodos	Tratamento	Resultados
Zhang, Bin <i>et al.</i> , 2025	Células de hepatocarcinoma humano (HepG2).	Extração e purificação provenientes do suco de noni fermentado e purificado por cromatografia em coluna, obtendo o polissacarídeo NJSPd-1. Ensaio biológicos: viabilidade celular (CCK-8), estresse oxidativo (ensaio de ROS com DCFH-DA), expressão de proteínas (Western Blot) e genes (qPCR) da via Nrf2.	As células foram pré tratadas com NJSPd-1 (0.5, 1.0 e 2.0mg/mL) por 2h e depois induzidas ao estresse oxidativo com meio de alta glicose (50 mM) por 48h. O extrato foi obtido do fruto completamente maduro.	NJSPd-1 não apresentou citotoxicidade nas concentrações testadas. Reduziu significativamente a produção de ROS de forma dose-dependente nas células HepG2 sob estresse oxidativo. Regulou negativamente a expressão de proteínas e genes da via de sinalização. A estrutura de NJSPd-1 foi caracterizada como um heteropolissacarídeo ácido (18.545 Da) como ácido galacturônico acetilado.

continua...

Legenda: Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Referência	Modelo Celular	Métodos	Tratamento	Resultados
Ruhamally <i>et al.</i> , 2016	Lipossarcoma humano, adipócitos (SW872).	Ensaio bioquímico: fenólicos, flavonoides, vitamina C, FRAP, captura de radicais. Ensaio celular: viabilidade celular (MTT), e acúmulo de ROS (DCFH-DA).	As células foram pré-tratadas por 24 horas com extratos metanólicos de frutos maduros e verdes (0.034 - 0.813 g/mL), posteriormente estressadas com peróxido de hidrogênio por 30 minutos.	Os extratos (0.102 g/mL) restaurou significativamente a viabilidade celular após estresse oxidativo com H ₂ O ₂ (de 59,7% para ~100%). Os extratos reduziram, de forma dose-dependente, o acúmulo de EROs intracelular induzido por H ₂ O ₂ (redução de (~80-85% na fluorescência). Reduziram a proliferação das células de lipossarcoma em altas concentrações (>0.81 g/mL). Os frutos verdes foram ligeiramente mais citotóxicos com maior atividade antioxidante celular, enquanto os maduros foram melhores em capturar radicais NO e O ₂ ⁻ <i>in vitro</i> .

continua...

Legenda: Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Referência	Modelo Celular	Métodos	Tratamento	Resultados
Ishibashi, Y <i>et al.</i> , 2017	Células Endoteliais de Veia Umbilical Humana (HUVEC).	Ensaio com geração de EROs (DHE), expressão gênica (RT-PCR) de RAGE, ICAM-1, PAI-1, teste de adesão de monócitos THP-1.	As células foram tratadas com AGE-BSA (<i>Advanced glycation end products - bovine serum albumin</i>) 100µg/mL (para induzir inflamação e estresse oxidativo) na presença ou ausência de extrato de n-butanol de noni (670 ng/mL) por 4h e 24h. Não especificado o estágio de maturação do noni para sua extração.	O extrato de noni (670 ng/mL) inibiu significativamente a geração de EROs (superóxido) induzida por AGEs. O extrato suprimiu a expressão gênica <i>up-regulation</i> de RAGE, ICAM-1 e PAI-1 induzida por AGEs. O extrato preveniu o aumento da adesão de células monócitas THP-1 às HUVECs tratadas com AGEs, o mecanismo proposto é o bloqueio da interação AGE-RAGE, quebrando o ciclo vicioso de estresse oxidativo e inflamação.

continua...

Legenda: Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Referência	Modelo Celular	Métodos	Tratamento	Resultados
Chen, J <i>et al.</i> , 2018	Neuroblastoma humano, modelo neuronal (SH-SY5Y).	Ensaio de toxicidade aguda e genotoxicidade (Ames), viabilidade celular (CCK-8), atividade de enzimas antioxidantes, EROS, potencial de membrana mitocondrial (Rhodamine 123), apoptose (annexin V/PI), expressão de mRNA (RT-PCR) e proteínas (Western Blot) de HO-1, SOD-1, CAT, Nrf2, caspase-3 clivada, PARP-1 clivada.	As células foram pré-tratadas por 4h com frações de clorofórmio (CF) ou frações aquosas (AF) do suco de noni (1-20 µg/mL). Em seguida, estressadas com TBHP 50 µg por 2h, e depois mantidas com os extratos por mais 48h. Não especificado o estágio de maturação do noni para sua extração.	CF e AF protegeram as células da morte induzida por TBHP, restaurando a viabilidade. Elas também reduziram a geração de EROs, restauraram o potencial de membrana mitocondrial e inibiram a apoptose (reduziram a caspase-3 e PARP-1 clivadas). O mecanismo neuroprotetor envolveu a translocação nuclear do fator de transcrição Nrf2, que regula a expressão de genes antioxidantes. A atividade foi atribuída a altos teores de fenóis (CF) e polissacarídeos (AF). CF e AF restauraram a atividade das enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GPx, GR) e aumentaram de HO-1, SOD-1 e CAT.

continua...

Legenda: Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Referência	Modelo Celular	Métodos	Tratamento	Resultados
Gacché e Dhole, 2011	Para o ensaio enzimático foi utilizado a linhagem AR de lente de rato. Para o ensaio de citotoxicidade HeLa. Para o ensaio de anti-catarata lente bovina.	Inibição da aldose redutase (AR): ensaio espectrofotométrico. Ensaio anti-catarata: modelo de opacidade induzida por glucose em lente bovina. Ensaio antioxidante: DPPH, OH, NO, H ₂ O ₂ , Quelação de Ferro, Poder Redutor. Citotoxicidade: Ensaio MTT.	As células foram tratadas com os extratos aquosos, etanólico e clorofórmio (0.1. - 1 mg/mL). Para a citotoxicidade, foi testado a 1 mg/mL. Não especificado o estágio de maturação do noni para sua extração.	Seu extrato aquoso foi o melhor inibidor de AR (IC ₅₀ 0.132 mg/mL). Mostrou significativa atividade anti-catarata e alto teor de polifenóis (420.71 mg/g). Citotoxicidade moderada em HeLa (58% de inibição a 1mg/mL).

continua...

Legenda: Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Referência	Modelo Celular	Métodos	Tratamento	Resultados
Owen P. L. <i>et al.</i> , 2007.	Células endoteliais bovinas da aorta (BAEC).	Atividade antioxidante foi medida pela detecção do radical DPPH e oxidação do LDL por Cu ²⁺ . A citoproteção foi avaliada pela citotoxicidade induzida por oxLDL (liberação de LDH) e medição de TBARS extra e intracelular.	As células foram tratadas por 24h com extratos metanólicos das raízes, fruta, suco e folha. Concentrações máximas não tóxicas: 10 µg/mL (extratos ricos em fenóis) ou 50 µg/mL (extratos pobres em fenóis). Não especificado o estágio de maturação do noni para sua extração.	Os extratos foram pobres em fenóis e majoritariamente pró-oxidantes nos ensaios de oxidação do LDL. Citoproteção: Todos os extratos foram altamente citoprotetores, prevenindo de forma eficaz a morte celular (liberação de LDH) induzida por oxLDL. Nota-se que a citoproteção do Noni é independente de sua capacidade antioxidante <i>in vitro</i> neste estudo.

continua...

Legenda: Sumário dos artigos incluídos na revisão, detalhando linhagem celular, protocolo de tratamento, metodologia de análise antioxidante e referência.

Referência	Modelo Celular	Métodos	Tratamento	Resultados
Basu e Hazra, 2006.	Macrófagos peritoneais murinos (cultura primária de camundongos).	<i>In vitro</i> : scavenging de NO gerado quimicamente (nitropussiato de sódio). <i>Ex vivo</i> : inibição da produção de NO em macrófagos ativados por LPS. Western Blot para avaliação da proteína iNOS. Ensaio MTT.	Extratos de clorofórmio (Mc), metanol (Mm) e água (Mw) da casca do Noni. Concentrações testadas: até 1 mg/mL (in vitro) e 20-100 µg/mL (ex vivo). Não especificado o estágio de maturação do noni para sua extração.	<i>In vitro</i> : Nenhum dos extratos mostrou atividade de depleção de NO, mesmo na maior concentração testada (1 mg/mL). IC ₅₀ > 1000 µg/mL. <i>Ex Vivo</i> : Os extratos foram ineficazes em inibir a produção de NO induzida por LPS em macrófagos, mesmo na dose de 80 µg/mL, que permaneceu inalterada. A expressão de iNOS não foi avaliada para o noni devido sua inatividade em ensaios preliminares. Viabilidade Celular: Os extratos não mostraram toxicidade significativa para os macrófagos.

Com base na análise sistemática dos dez artigos revisados, que incluíram extratos aquosos, metanólicos, etanólicos e hidroalcoólicos de *Morinda Citrifolia* L., observa-se uma nítida dualidade de efeitos nos sistemas redox, influenciada pelo tipo de extrato, modelo celular e contexto experimental *in vitro*. Desta forma, é visto na literatura uma grande diversidade de metodologia, de linhagens celulares e concentrações e diferentes tipos de extrato de noni, sendo muito difícil de comparar seus resultados, tendo em vista essa disparidade.

Nos 10 artigos, todos lidavam com linhagens celulares, sendo destes, 6 linhagens celulares tumorais e cinco não, considerando que alguns dos artigos abordavam mais de uma linhagem, a fim de comparar os próprios resultados. Das linhagens tumorais, foram utilizados fígado, pulmão, cancro do tecido conjuntivo, neuroblastoma e colo do útero.

Nos artigos foram empregadas metodologias diversas, incluindo, ensaio de viabilidade (CCK-8 e MTT), citotoxicidade (citometria de fluxo), além de técnicas para avaliar estresse oxidativo (DCFH-DA) e atividade antioxidante (DPPH, TBARS, oxidação de LDL). Também foram utilizadas análises moleculares (Western Blot, Qpcr/RT-PCR) teste de mutagenicidade (AMES) e técnicas de purificação (cromatografia em coluna).

De 10 artigos, 3 apresentaram um efeito citotóxico, como demonstrado por Li *et al.*, (2020) onde, em linhagens hepáticas cancerosas (HepG2), os polissacarídeos extraídos por métodos aquosos (UAE-NP, HWE-NP, PEFAE-NP) demonstraram um efeito citotóxico dose-dependente e seletivo, poupando células hepáticas normais (L02). Estes resultados foram corroborados pelo estudo de Lim *et al.*, (2016), onde um extrato etanólico de 50% das folhas induziu apoptose via caspase-3/8 e parada do ciclo celular em células de carcinoma pulmonar (A549 e LL2). No estudo de Gacché e Dhole (2011), o extrato aquoso se mostrou um potente inibidor da aldose redutase (AR) e exibiu significativa atividade anti-catarata, atribuída ao seu alto teor de polifenóis, enquanto exibia citotoxicidade moderada em células HeLa.

Dentre os 10 artigos, quatro revelaram um perfil citoprotetor dose-dependente do noni. Ruhomally e colaboradores em 2025, observaram que extratos metanólicos foram eficazes em reverter a queda de viabilidade e o acúmulo de espécies reativas induzidos por peróxido de hidrogênio. Assim como visto no trabalho de Ishibashi *et al.*, (2017), onde o extrato suprimiu a geração de superóxido e a expressão de genes pró-inflamatórios, induzidos por AGEs. prevenindo a adesão de monócitos. Zhang *et al.*, (2025) também constataram este perfil citoprotetor, onde o polissacarídeo NJSPd-1, extraído do suco fermentado de noni, reduziu significativamente a produção de ROS de forma dose-dependente em células HepG2

submetidas a alta glucose, atuando por meio da modulação da via Nrf2. Corroborando este resultado, Ruhomally *et al.*, (2016) observaram que extratos metanólicos de frutos verdes e maduros foram eficazes em reverter a queda de viabilidade e o acúmulo de ROS induzidos por peróxido de hidrogênio em células SW872, com os frutos verdes exibindo ligeiramente maior atividade antioxidante celular. O mecanismo de citoproteção por meio da ativação da via Nrf2 foi confirmado por Chen *et al.*, (2018) em neurônios SH-SY5Y, onde tanto a fração de clorofórmio (rica em fenóis) quanto a aquosa (rica em polissacarídeos) do suco de noni protegeram as células do estresse oxidativo causado por TBHP. Este efeito foi mediado pela translocação nuclear de Nrf2, combinado no aumento da expressão e atividade de enzimas antioxidantes como HO-1, SOD, CAT, GPx e GR, na redução da geração de ROS, na restauração do potencial de membrana mitocondrial e na inibição da apoptose.

No entanto, a atividade antioxidante e citoprotetora não é encontrada para todos os extratos ou modelos. Salleh *et al.*, (2002) reportaram que um extrato metanólico da folha não inibiu a oxidação do LDL *in vitro*, embora tenha aumentado a atividade do seu receptor em células HepG2. Mais significativamente, Owen *et al.*, (2007) demonstraram que extratos metanólicos de várias partes da planta (raízes, fruta, suco e folha) foram majoritariamente pró-oxidantes em ensaios de oxidação do LDL *in vitro*. Porém, esses mesmos extratos exibiram forte atividade citoprotetora em células endoteliais (BAEC) contra danos induzidos por oxLDL, sugerindo que os mecanismos de citoproteção do noni podem ser independentes de sua atividade antioxidante direta, possivelmente envolvendo a ativação de vias de defesa celular não muito claras. Esta complexidade é, ainda, evidenciada pelo trabalho de Basu e Hazra (2006), onde extratos de clorofórmio, metanol e água da casca do caule foram completamente inativos na captura de NO *in vitro* e na inibição de sua produção em macrófagos ativados por LPS, destacando que o efeito é dependente do sistema biológico avaliado, isto é, quem (que tipo de célula e em qual estado) está sendo tratado e contra o que (que tipo de estresse ou radical).

Em síntese, a revisão sistemática confirma que os extratos de noni possuem um dualismo e dependência em seu contexto avaliado nos processos redox. Nos artigos analisados, nem todos especificaram o estágio de maturação do noni utilizado para obtenção de seus extratos, na literatura, sabemos que durante o amadurecimento de uma fruta, há mudança no seu metabolismo primário e secundário, podendo mudar sua composição bioativa, o que também pode influenciar nos resultados (Dixon; Hewett, 2000).

Predominantemente, atuam como agentes citoprotetores e antioxidantes em células normais ou sob estresse, majoritariamente através da ativação da via Nrf2 e do aumento das

defesas enzimáticas endógenas. Em contraste, em diversas linhagens cancerosas, os mesmos extratos, ou frações deles, podem induzir um estado pró-oxidante, levando à inibição da proliferação, parada do ciclo celular e apoptose, demonstrando também um promissor potencial terapêutico seletivo. A aparente contradição de efeitos pró-oxidantes *versus* citoproteção celular *in vitro* ressalta a importância de se avaliar os efeitos biológicos em sistemas celulares integrados, onde mecanismos indiretos de regulação redox podem superar a atividade química direta dos extratos. A disparidade de resultados evidencia a necessidade crítica de se padronizar extratos para que seus efeitos sejam plenamente validados e reproduzidos, considerando que há uma vasta diversidade de fatores, como seu estágio de maturação, lugar que a planta está sendo cultivado e sazonalidade que implicam na composição do noni.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática investigou os efeitos de extratos aquosos, metanólicos, etanólicos e hidroalcoólicos de *Morinda citrifolia* L. em processos redox em diversas linhagens celulares *in vitro*. Os resultados consolidados, apesar de muito escassos, demonstram, de maneira consistente, que a ação do noni nos sistemas redox é dual e contexto-dependente. O mesmo extrato pode atuar como um agente citoprotetor e antioxidante em células normais ou sob estresse oxidativo, enquanto exibe efeitos pró-oxidantes e citotóxicos seletivos em diversas linhagens de células cancerosas *in vitro*.

Os principais mecanismos elucidados incluíram: (1) a ativação da via de sinalização Nrf2, levando à regulação positiva de enzimas antioxidantes endógenas (como HO-1, SOD, CAT, GPx) como principal estratégia de citoproteção; e (2) a indução de estresse oxidativo intracelular, com aumento de ROS e esgotamento de antioxidantes como a glutathiona, como mecanismo fundamental para a apoptose e inibição da proliferação de células malignas. Ficou evidente que os efeitos são influenciados pelo tipo de extrato, seu perfil fitoquímico, linhagem celular e seu estado fisiológico.

Conclui-se que os extratos de *Morinda citrifolia* L. constituem agentes moduladores redox promissores, cujo potencial biotecnológico e farmacêutico é apoiado por seu possível perfil de ação seletiva *in vitro*. O noni, então, ganha destaque por proteger células saudáveis e agir contra células cancerosas, destacando-o para o desenvolvimento de tratamentos terapêuticos complementares em condições em que o desequilíbrio redox é um componente central, como no câncer e em doenças neurodegenerativas. No entanto, os estudos ainda são

escassos e seu aproveitamento terapêutico exige, ainda, maior rigor metodológico para que seus benefícios sejam plenamente compreendidos, reproduzidos e utilizados de forma segura.

7. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Daria Raquel Queiroz de. **Participação da ferroptose na morte celular desencadeada pela terapia fotodinâmica com o azul de metileno em adenocarcinoma de ducto pancreático humano**. 2022. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

ALMEIDA, E. S.; OLIVEIRA, D.; HOTZA, D. Properties and applications of *Morinda citrifolia* (noni): a review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 18, p. 883-908, 2019.

BAGYI, J.; SRIPADA, V.; AIDONE, A.M.; LIN, H.Y.; RUDER, E.H.; CRAWFORD, D.R. Dietary rational targeting of redox-regulated genes. **Free Radicals Biology and Medicine**, v. 173, p. 19-23, 2021.

BARBOSA, A. F.; COSTA, I. C. De M.; ZUCOLOTTI, S. M.; GIORDANI, R. B. *Morinda citrifolia*: fatos e riscos sobre o uso do noni. **Revista Fitos**, v. 11, n. 2, p. 119-249, 2017.

BARBOSA, N.A.A.; SAKOMURA, N.K.; FERNANDES, J.B.K.; DOURADO, L.R.B. Enzimas exógenas no desempenho e na digestibilidade ileal de nutrientes em frangos de corte. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 43, n. 6, p. 755-762, 2008.

BARRETT, B. B.; ANDERSEN, J. W.; ANDERSON, K. C. Strategies for the avoidance of bacterial contamination of blood components. **Transfusion**, v. 33, n. 3, p. 228-233, 1993.

BASU, Subhalakshmi; HAZRA, Banasri. Evaluation of nitric oxide scavenging activity, in vitro and ex vivo, of selected medicinal plants traditionally used in inflammatory diseases. **Phytotherapy Research**, v. 20, n. 10, p. 896-900, 2006.

BELLO GUTIÉRREZ, José; LÓPEZ DE CERAÍN SALSA-MENDI, Adela. **Fundamentos de ciencia toxicológica**. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2001.

BENNETT, Richard L.; LICHT, Jonathan D. Targeting epigenetics in cancer. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 58, p. 187-207, 2018.

BLAIR, Ian A. Endogenous glutathione adducts. **Current Drug Metabolism**, v. 7, n. 8, p. 853-872, 2006.

BUYEL, J. F. Plants as sources of natural and recombinant anticancer agents. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 2, p. 506-520, 2018.

CAROCHO, Márcio; FERREIRA, Isabel C. F. R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food and Chemical Toxicology**, v. 51, p. 15-25, 2013.

CARR, Anitra C.; MAGGINI, Silvia. Vitamin C and immune function. **Nutrients**, v. 9, n. 11, p. 1211, 2017.

CARRILLO-LÓPEZ, A.; YAHIA, E. M. Noni (*Morinda citrifolia* L.). In: YAHIA, E. M. (ed.). **Postharvest Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits**. Cambridge: Woodhead Publishing, 2011. p. 51-64e.

CHAN-BLANCO, Y.; VAILLANT, F.; PEREZ, A.M.; REYNES, M.; BRILLOUET, J.M.; BRAT, P. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): a review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 19, n. 6-7, p. 645-654, 2006.

CHEN, Jianguo *et al.* Neuroprotective effects of chloroform and aqueous fractions of noni juice against t-Butyl hydroperoxide-induced oxidative damage in SH-SY5Y cells. **Food & Nutrition Research**, v. 62, 2018.

CHEN, Juanyun *et al.* Bioactivity and influence on colonic microbiota of polyphenols from noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit under simulated gastrointestinal digestion. **Food Chemistry: X**, v. 21, p. 101076, 2024.

CONRAD, Marcus; PRATT, Derek A. The chemical basis of ferroptosis. **Nature Chemical Biology**, v. 15, n. 12, p. 1137-1147, 2019.

COSTA, A.B.; OLIVEIRA, A.M.C.; E SILVA, A.M.O.; MANCINI-FILHO, J.; LIMA, A. De. Atividade antioxidante da polpa, casca e sementes do noni (*Morinda citrifolia* Linn). **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 35, n. 2, p. 345-354, 2013.

DE LA FUENTE, Macarena. Effects of antioxidants on immune system ageing. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 56, suppl. 3, p. S5-S8, 2002.

DE SILVA, F.; ALCORN, J. **The elusive road towards effective cancer prevention and treatment**. 1. ed. Canadá: CRC Press, 2023. E-book. Disponível em: <https://www.amazon.com/Elusive-Towards-Effective-Prevention-Treatment-ebook/dp/B0BDQZD442>. Acesso em: abr. 2024.

DEGTEREV, Alexei *et al.* Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. **Nature Chemical Biology**, v. 1, n. 2, p. 112-119, 2005.

DEGTEREV, Alexei *et al.* Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. **Nature Chemical Biology**, v. 1, n. 2, p. 112-119, 2005.

DELBRIDGE, Alex R. D.; VALENTE, Liz J.; STRASSER, Andreas. The role of the apoptotic machinery in tumor suppression. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 4, n. 11, a008789, 2012.

DIXON, S. J. *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. **Cell**, v. 149, n. 5, p. 1060-1072, 2012.

DIXON, Jonathan; HEWETT, Errol W. Factors affecting apple aroma/flavour volatile concentration: a review. **New Zealand Journal of Crop and Horticultural Science**, Wellington, v. 28, n. 3, p. 155-173, 2000.

DROGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p. 47-95, 2002.

EZZAT, Marwa I. *et al.* Immunomodulatory effect of Noni fruit and its isolates: Insights into cell-mediated immune response and inhibition of LPS-induced THP-1 macrophage inflammation. **Food & Function**, v. 12, n. 7, p. 3170-3179, 2021.

FARIA, W.C.S.; BETT, S.C.; SANTOS, C.G.B.; BRASIL, A.S.; GAUTO, R.F.; BESERRA, A.M.S.S.; OLIVEIRA, A.P. Caracterização físico-química e análise fitoquímica preliminar do fruto noni (*Morinda citrifolia* L.) produzido na cidade de Cuiabá – MT. **Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial**, v. 8, n. 1, p. 1208-1215, 2014.

FERLAY, Jacques *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International Journal of Cancer**, v. 149, n. 4, p. 778-789, 2021.

FRIEDBERG, Jonathan W. *et al.* Gemcitabine added to doxorubicin, bleomycin, and vinblastine for the treatment of de novo Hodgkin disease: unacceptable acute pulmonary toxicity. **Cancer**, v. 98, n. 5, p. 978-982, 2003.

FULDA, Simone; DEBATIN, Klaus-Michael. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. **Oncogene**, v. 25, n. 34, p. 4798-4811, 2006.

GACCHE, R. N.; DHOLE, N. A. Profile of aldose reductase inhibition, anti-cataract and free radical scavenging activity of selected medicinal plants: an attempt to standardize the botanicals for amelioration of diabetes complications. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n. 8, p. 1806-1813, 2011.

GALLUZZI, L. *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. **Cell Death & Differentiation**, v. 25, p. 486-541, 2018.

GALLUZZI, L. *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. **Cell Death & Differentiation**, v. 25, p. 486-541, 2018.

GALY, Bruno; CONRAD, Marcus; MUCKENTHALER, Martina. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 25, n. 2, p. 133-155, 2024.

GASCHLER, M. M.; STOCKWELL, B. R. Lipid peroxidation in cell death. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 482, n. 3, p. 419-425, 2017.

GLOBAL CANCER OBSERVATORY. Global Cancer Observatory. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 6 set. 2025.

GOMES-CARNEIRO, Maria Regina; RIBEIRO-PINTO, Luís Felipe; PAUMGARTTEN, Francisco José Roma. Fatores de risco ambientais para o câncer gástrico: a visão do toxicologista. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 13, suppl. 1, p. S27-S38, 1997.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 3. ed. Oxford: Oxford University Press, 1999.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 5. ed. Oxford: Oxford University Press, 2015.

HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **British Journal of Pharmacology**, v. 142, n. 2, p. 231-255, 2004.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HITCHON, C. A.; EL-GABALAWY, H. S. Oxidation in rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 6, n. 6, p. 265-278, 2004.

HOLMSTRÖM, Kira M.; FINKEL, Toren. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 15, n. 6, p. 411-421, 2014.

HUGHES, David A. Effects of carotenoids on human immune function. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 58, n. 3, p. 713-718, 1999.

INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH (Malásia). **Malaysian Herbal Monograph**. Kuala Lumpur: Institute for Medical Research, 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). **Global Cancer Observatory (GCO): Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: ago. 2025.

ISHIBASHI, Yuji *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 Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 1, p. 137, 2017.

JAHURUL, M. H. A. *et al.* A review on functional and nutritional properties of noni fruit seed (*Morinda citrifolia* L.) and its oil. **Food Bioscience**, v. 41, p. 101000, 2021.

JIANG, L. *et al.* Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. **Nature**, v. 520, n. 7545, p. 57-62, 2015.

KHAN, Qasim A.; DIPPLE, Anthony. Diverse chemical carcinogens fail to induce G1 arrest in MCF-7 cells. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 8, p. 1611-1618, 2000.

KHARAEVA, Zaira *et al.* Fermented *Carica papaya* and *Morinda citrifolia* as perspective food supplements for the treatment of post-COVID symptoms: Randomized placebo-controlled clinical laboratory study. **Nutrients**, v. 14, n. 11, p. 2203, 2022.

KIM, Ho young *et al.* *Phellinus linteus* inhibits inflammatory mediators by suppressing redox-based NF- κ B and MAPKs activation in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophage. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 307-315, 2007.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Free Radicals: Health Implications and their Mitigation by Herbs. **Journal of Advances in Medicine and Medical Research**, v. 7, n. 6, p. 438-457, 2015.

LEE, Dahae *et al.* Identification of anti-inflammatory compounds from Hawaiian noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit juice. **Molecules**, v. 25, n. 21, p. 4968, 2020.

LI, Jian *et al.* Physicochemical properties, antioxidant and antiproliferative activities of polysaccharides from *Morinda citrifolia* L. (Noni) based on different extraction methods. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 150, p. 114-121, 2020.

LIM, Swee-Ling *et al.* Metastasized lung cancer suppression by *Morinda citrifolia* (Noni) leaf compared to Erlotinib via anti-inflammatory, endogenous antioxidant responses and apoptotic gene activation. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 416, n. 1-2, p. 85-97, 2016.

LIU, L. *et al.* The Combination of Three Natural Compounds Effectively Prevented Lung Carcinogenesis by Optimal Wound Healing. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0143438, 2015.

LIU, Y. *et al.* Curcumin and resveratrol in combination modulate drug-metabolizing enzymes as well as antioxidant indices during lung carcinogenesis in mice. **Human & Experimental Toxicology**, v. 34, n. 6, p. 620-627, 2015.

LUCH, Andreas. Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 5, n. 2, p. 113-125, 2005.

LUTZ, Waldemar; NOWAKOWSKA-SWIRTA, Ewa. Gene p53 mutations, protein p53, and anti-p53 antibodies as biomarkers of cancer process. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, v. 15, n. 3, p. 209-218, 2002.

MAIDEN, Joseph Henry. **The useful native plants of Australia: (including Tasmania)**. Sydney: Turner and Henderson, 1889.

MALAYSIAN HERBAL MONOGRAPH. Kuala Lumpur: Institute for Medical Research, 2015.

MATHIVANAN, N.; SURENDIRAN, G. Chemical and biological properties of *Morinda* spp. **International Journal of Noni Research**, v. 2, n. 1-2, p. 62-74, 2007.

MOHD. NIZAR SALLEH *et al.* Inhibition of low-density lipoprotein oxidation and up-regulation of low-density lipoprotein receptor in HepG2 cells by tropical plant extracts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 13, p. 3693-3697, 2002.

MORTON, Julia F. The ocean-going noni, or Indian Mulberry (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae) and some of its "colorful" relatives. **Economic Botany**, v. 46, n. 3, p. 241-256, 1992.

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

MURPHY, Michael P. How mitochondria produce reactive oxygen species. **Biochemical Journal**, v. 417, n. 1, p. 1-13, 2009.

OBENG, Enoch *et al.* Acetylation of nucleopolyhedrovirus P35 is crucial for its anti-apoptotic activity in silkworm, *Bombyx mori*. **Acta Virologica**, v. 65, n. 3, p. 302-310, 2021.

OCHSE, J. J.; BAKHUIZEN VAN DEN BRINK, Reinier Cornelis. **Fruits and fruitculture in the Dutch East Indies**. Batavia: G. Kolff & Co., 1931.

OKTYABRSKY, O. N.; SMIRNOVA, G. V. Redox regulation of cellular functions. **Biochemistry (Moscow)**, v. 72, n. 2, p. 132-145, 2007.

OLIVEIRA, F.C.E.; SILVA, L.B.P.; ABRANCHES, M.V.; FERREIRA, A.A. Efeitos terapêuticos e adversos do noni (*Morinda citrifolia* L.) na saúde. **Revista Saúde e Ciência Online**, v. 7, n. 3, p. 107-122, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Mental health atlas 2020**. Genebra: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240036703>. Acesso em: ago. 2025.

OWEN, Patrick L. *et al.* Endothelial cytoprotection from oxidized LDL by some crude Melanesian plant extracts is not related to their antioxidant capacity. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 21, n. 5, p. 231-242, 2007.

PALIOTO, G.F.; SILVA, C.F.G.; MENDES, M.P.; ALMEIDA, V.V.; ROCHA, C.L.M.S.C.; TONIN, L.T.D. Composição centesimal, compostos bioativos e atividade antioxidante de frutos de *Morinda citrifolia* Linn (noni) cultivados no Paraná. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 1, p. 59-66, 2015.

PAWLUS, A. D.; KINGHORN, D. A. Review of the ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (noni). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 59, n. 12, p. 1587-1609, 2007.

PETER, M. E.; HEUFELDER, A. B.; HENGARTNER, M. O. Advances in apoptosis research. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 24, p. 12736-12737, 1997.

PETER, M. E.; HEUFELDER, A. B.; HENGARTNER, M. O. Advances in apoptosis research. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 24, p. 12736-12737, 1997.

PIMENTEL, D. D.; MEIRA, A. M.; ARAÚJO, C. R.; PEIXOTO, M. I. Uso de Noni por pacientes oncológicos. **Revista Saúde e Ciência Online**, Campina Grande, 2016.

PINO, Jorge Antonio *et al.* Volatile compounds in noni (*Morinda citrifolia* L.) at two ripening stages. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 30, n. 1, p. 183-187, 2010.

PITOT, Henry C. Pathways of progression in hepatocarcinogenesis. **The Lancet**, v. 358, n. 9285, p. 859-860, 2001.

PITOT, Henry C.; DRAGAN, Yvonne P. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. **The FASEB Journal**, v. 5, n. 9, p. 2280-2286, 1991.

PRATAP, Uday P. *et al.* Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit juice reverses age-related decline in neural-immune interactions in the spleens of old F344 rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 198, p. 363-371, 2017.

RADI, R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 23, p. 5839-5848, 2018.

RADI, R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 23, p. 5839-5848, 2018.

ROBBINS; COTRAN. **Bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

RUHOMALLY, Z. *et al.* Morinda citrifolia L. fruit extracts modulates H₂O₂-induced oxidative stress in human liposarcoma SW872 cells. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 6, n. 3, p. 299-304, 2016.

SCHIEBER, M.; CHANDEL, N. S. ROS function in redox signaling and oxidative stress. **Current Biology**, v. 24, n. 10, p. R453-R462, 2014.

SENGA, Sasi S.; GROSE, Richard P. Hallmarks of cancer—the new testament. **Advances in Surgical and Medical Specialties**, p. 1239-1279, 2023.

SHARAFI, G.; HE, H.; NIKFARJAM, M. Potential use of cannabinoids for the treatment of pancreatic cancer. **Journal of Pancreatic Cancer**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2019.

SIES, H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress. **Redox Biology**, v. 11, p. 613-619, 2017.

SIES, H. **Oxidative Stress: Introductory Remarks**. London: Academic Press, 1985.

SILVA, Maria Regina de Oliveira *et al.* Potencial anti-inflamatório e antineoplásico de plantas da Caatinga: uma revisão, 2024.

SINGH, Bharat; SHARMA, Ram A. Indian Morinda species: A review. *Phytotherapy Research*, [S. l.], v. 34, n. 5, p. 924-1007, 2020.

SOCIEDADE CATARINENSE DE PEDIATRIA, 2021.

SONEJA, A. *et al.* Role of nitric oxide in wound healing. **Pharmacological Reports**, v. 57, suppl., p. 108-119, 2005.

SOUSA, S.G. *et al.* Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharide extracted from Morinda citrifolia Linn (Noni). **Carbohydrate Polymers**, v. 197, p. 515-523, 2018.

STONER, Gary D. *et al.* Multiple berry types prevent N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer in rats. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 6, p. 1138-1145, 2010.

SURH, Young-Joon *et al.* Redox-Sensitive Transcription Factors as Prime Targets for Chemoprevention with Anti-Inflammatory and Antioxidative Phytochemicals. **The Journal of Nutrition**, v. 135, n. 12, p. 2993S-3001S, 2005.

TORRES, M.A.O. *et al.* One plant, many uses: a review of the pharmacological applications of Morinda citrifolia. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 7, p. 971-979, 2017.

URSINI, Fulvio; MAIORINO, Matilde. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 152, p. 175-185, 2020.

VANDENABEELE, Peter *et al.* Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 11, n. 10, p. 700-714, 2010.

WANG, Ruimin *et al.* Noni (Morinda citrifolia L.) fruit phenolic extract supplementation ameliorates NAFLD by modulating insulin resistance, oxidative stress, inflammation, liver metabolism and gut microbiota. **Food Research International**, v. 160, p. 111732, 2022.

WEINLICH, Ricardo *et al.* Necroptosis in development, inflammation and disease. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 18, n. 2, p. 127-136, 2017.

WEISBURGER, J. H. Mechanisms of action of antioxidants as exemplified in vegetables, tomatoes and tea. **Food and Chemical Toxicology**, v. 37, n. 9-10, p. 943-948, 1999.

WEISBURGER, John H. Antimutagens, anticarcinogens, and effective worldwide cancer prevention. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 18, n. 2, p. 85-93, 1999.

WEST, B. J.; DENG, S.; ISAMI, F.; UWAYA, A.; JENSEN, C. J. The potential health benefits of Noni juice: a review of human intervention studies. **Foods**, v. 7, n. 58, 2018.

WEST, B. J.; JENSEN, C. J.; WESTENDORF, J.; WHITE, L. D. A safety review of Noni fruit juice. **Journal of Food Science**, v. 71, n. 8, p. R100-R106, 2006.

ZHANG, Bin *et al.* Structural Characterization of Polysaccharides from Noni (*Morinda citrifolia* L.) Juice and Their Preventive Effect on Oxidative Stress Activity. **Molecules**, v. 30, n. 5, p. 1103, 2025.

ZHANG, Ruiqi *et al.* Postharvest ripening improves the texture and active ingredients of noni fruit (*Morinda citrifolia* L.) for processing. **Postharvest Biology and Technology**, v. 217, p. 113089, 2024.

ZHANG, X.; FANG, P.; ZHAO, Z. *et al.* Antitumorigenic effect of damnacanthol on melanoma cell viability through p53 and NF- κ B/caspase-3 signaling pathways. **Oncology Letters**, v. 16, n. 5, p. 6039-6044, 2018.

ZHANG, Y.; JIANG, L.; JIANG, L.; GENG, C.; LI, L.; SHAO, J.; ZHONG, L. Possible involvement of oxidative stress in potassium bromate-induced genotoxicity in human HepG2 cells. **Chemico-Biological Interactions**, v. 189, n. 3, p. 186-191, 2011.