



Informe Técnico n. 25, de maio de 2007.

Assunto: Esclarecimentos sobre as avaliações de segurança realizadas de produtos contendo *Morinda citrifolia*, também conhecida como noni.

Última atualização: Junho de 2008.

I. Introdução

A *Morinda citrifolia* ou noni é um arbusto originário do Sudeste Asiático, onde é utilizada na medicina popular para o tratamento de diversas enfermidades (McClatchey, 2002). Nas últimas décadas, observou-se um aumento significativo do interesse comercial em relação aos produtos contendo essa planta, principalmente o suco das frutas do noni.

O noni não possui histórico de consumo no Brasil e, portanto, a comercialização de qualquer alimento contendo esse ingrediente só será permitida após a comprovação de sua segurança de uso e registro na ANVISA, conforme determinam a Resolução n. 16/1999 e a Resolução RDC n. 278/2005, respectivamente. Ressalta-se que de acordo com o artigo 56 do Decreto-Lei n. 986/69 os produtos com finalidade terapêutica ou medicamentosa não são considerados alimentos.

II. Objetivo

Comunicar os resultados das avaliações de segurança de produtos contendo *Morinda citrifolia* realizadas até o momento pela Gerência de Produtos Especiais da Gerência Geral de Alimentos da ANVISA.

III. Análise

Apesar da literatura científica sobre essa espécie vegetal ser extensa, especialmente em relação aos possíveis efeitos farmacológicos e usos terapêuticos, a quantidade de publicações que avaliaram sua segurança é limitada (West *et al.*, 2006). A Gerência Geral de Alimentos da ANVISA avaliou por diversas ocasiões produtos contendo *Morinda citrifolia*, incluindo o suco de noni.

Os estudos toxicológicos encaminhados pelas partes interessadas foram limitados e considerados insuficientes para comprovar a segurança dos produtos, sendo que a maioria dos estudos foi conduzida com espécies roedoras. De acordo com Olson *et al.* (2000), os estudos de toxicidade crônica realizados em espécies roedoras prevêm em torno de 43% dos efeitos adversos em humanos. Os estudos somente com espécies não-roedoras prevêm 63% dos efeitos adversos em humanos e os estudos utilizando tanto roedores quanto não-roedores são capazes de prever 71% desses efeitos adversos.

Um trabalho experimental apresentado no XV Congresso Brasileiro de Toxicologia investigou os possíveis efeitos adversos do extrato aquoso do fruto de noni (*Morinda citrifolia*) sobre a prenhez e parturição de ratas progenitoras (Muller *et al.*, 2007). Os autores concluíram que a exposição ao extrato seco do fruto de noni pode provocar efeitos adversos na gestação desses animais em doses de 7,5 mg/kg e sugerem que as



atividades antiestrogênica, antiangiogênica e inibidora da COX-2 estejam relacionadas a estes efeitos.

O único estudo apresentado a fim de comprovar a segurança de uso do suco de noni em humanos foi um estudo duplo-cego conduzido com 96 voluntários por 2 meses divididos em três grupos que receberam doses de 30, 300 e 750 ml/dia (BIBRA, 2003). Três indivíduos não completaram o estudo devido a efeitos adversos, sendo que uma das participantes do grupo recebendo 750 ml/dia do produto foi excluída após apresentar elevação nos níveis das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) na segunda semana do estudo.

Apesar dos autores admitirem que não é possível descartar a relação dessas alterações com o consumo do suco de noni, alegam que essas alterações são provavelmente decorrentes do estilo de vida da participante, tal como etilismo. No entanto, conforme apontado pelas Autoridades Europeias (NDA, 2006) tal explicação não é plausível, uma vez que o consumo de álcool normalmente causa um aumento nos níveis de γ -glutamil transferase (GGT), o que não foi observado. Além disso, um dos pré-requisitos para admissão no estudo foi a ausência de alterações hepáticas e de hábitos de vida, incluindo etilismo, que pudessem interferir nos resultados do estudo. Outra participante interrompeu o consumo do produto após apresentar um aumento intermitente da motilidade intestinal e um homem foi excluído devido aos níveis elevados de colesterol total e LDL.

Além disso, levantamentos realizados nas principais ferramentas de busca de periódicos na internet identificaram diversos relatos de caso devidamente publicados em revistas científicas indexadas sugerindo que o consumo do suco de noni estava associado a casos de hepatotoxicidade.

Millonig *et al.* (2005) descreveram o primeiro caso de hepatotoxicidade relacionado ao consumo de suco de noni. Um homem de 45 anos foi encaminhado à Divisão Clínica de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Médica de Insbruke, Áustria, por apresentar níveis elevados de transaminases. A anamnese conduzida revelou que o paciente não utilizava medicamentos e bebidas alcoólicas de forma regular e os exames conduzidos descartaram as prováveis causas patológicas do aumento das transaminases. Posteriormente, o paciente admitiu que estava ingerindo diariamente, nas últimas semanas, um copo de suco de noni. O relato sugeriu uma reação de hepatotoxicidade por drogas, o que foi confirmado por uma biopsia hepática. O paciente interrompeu imediatamente o consumo do produto e em um mês os níveis de transaminases estavam normalizados.

Stadlbauer *et al.* (2005) relataram mais dois casos de hepatotoxicidade associados ao consumo de suco de noni. Um homem de 29 anos com histórico de hepatite aguda após tratamento de uma infecção respiratória com paracetamol foi readmitido após um ano com um quadro de insuficiência hepática aguda. O paciente relatou ter consumido 1,5 litros do suco Tahitian Noni[®] nas três semanas anteriores, além de ter ingerido diariamente nos últimos nove dias cerca de sete gramas de uma mistura de ervas chinesas. Outras causas potenciais de insuficiência hepática foram descartadas e os autores classificaram como possível a relação de causalidade entre o consumo suco de noni e a doença hepática, segundo critério internacional de avaliação. No entanto, não



foi possível excluir a hepatotoxicidade adicional dos componentes da mistura de ervas chinesas. O paciente teve que ser submetido a transplante hepático.

O outro caso relatado foi de uma paciente de 62 anos admitida no hospital com vômito e diarreia. Os testes laboratoriais revelaram um quadro de hepatite aguda. Quatro anos antes, a paciente foi diagnosticada com leucemia e tratada com fludarabina até remissão do quadro. Durante esse período, a função hepática estava normalizada. Dois meses antes de ser internada, a paciente relatou ter ingerido 2 litros do suco Tahitian Noni[®]. Outras causas potenciais de insuficiência hepática foram descartadas. Os testes laboratoriais apresentaram uma melhora após 30 dias e estavam totalmente normalizados após nove meses. Os autores classificaram como provável a relação de causalidade entre o consumo suco de noni e a doença hepática.

Yüce *et al.* (2006) descreveram o quarto caso de hepatotoxicidade associado ao consumo de suco de noni. Uma paciente de 24 anos foi hospitalizada com elevação nos níveis de transaminases e bilirrubina. A paciente havia sido tratada com interferon beta (IFN) por 10 semanas devido ao diagnóstico de esclerose múltipla. Exames laboratoriais de rotina revelaram níveis normais das enzimas hepáticas, após 4 semanas de tratamento com IFN. No entanto, após a ocorrência de hepatite viral ter sido excluída por meio de testes sorológicos, o tratamento com IFN foi suspenso sob suspeita de ter causado o quadro de hepatite. Uma semana após a retirada do IFN, a paciente foi examinada novamente e apresentou um aumento ainda maior dos níveis de enzimas hepáticas. Ao ser questionada sobre alterações no seu hábito de vida, a paciente relatou ter consumido entre 1 a 1,5 litros de suco de noni nas últimas 4 semanas. Após interromper o consumo do produto, os níveis de transaminases reduziram rapidamente e normalizaram após um mês.

Recentemente, outro relato de caso (Andrada *et al.*, 2007) associando o consumo de uma preparação de noni ao desenvolvimento de hepatotoxicidade grave em uma mulher de 33 anos foi identificado na Espanha. A paciente com dor abdominal foi hospitalizada e os exames conduzidos sugeriram um quadro de hepatite aguda. Após a exclusão das causas reconhecidas de hepatite aguda, a equipe médica suspeitou de hepatotoxicidade causada por fármacos. A paciente confirmou que duas semanas antes, em sua viagem ao Equador, consumiu durante vários dias um preparado conhecido como Noni. Os autores classificaram como “provável” a relação de causalidade entre o consumo da preparação de noni e a doença hepática. Em poucas semanas, as alterações bioquímicas e os sintomas desapareceram.

Os resultados dos relatos de casos, ainda que indiretamente, sugerem que o consumo do suco de noni pode causar hepatotoxicidade. Esses relatos associados à exclusão de uma das participantes do estudo sobre a segurança do consumo do suco de noni (BIBRA, 2003) devido a alterações nas enzimas hepáticas são evidências importantes, e que não podem ser negligenciadas, de que o consumo do suco pode causar efeitos adversos.

Alguns autores (Millonig *et al.*, 2005; Stadlbauer *et al.*, 2005) sugeriram que as antraquinonas poderiam ser as substâncias responsáveis pelos efeitos hepatotóxicos observados. Estudos recentes têm identificado novos constituintes nas frutas e sucos de noni sobre os quais existem poucas informações toxicológicas, incluindo a identificação de antraquinonas cuja presença era atribuída somente às raízes e folhas da planta



(Pawlus *et al.*, 2005; Kamiya *et al.*, 2005; Samoylenko *et al.*, 2006; Akihisa *et al.*, 2007; Deng *et al.*, 2007).

A Gerência Geral de Alimentos também encontrou dificuldade em entender a recomendação de uso do produto pelo fabricante, que sugere a ingestão de apenas 30 ml/dia. Tal recomendação é pouco provável de ser seguida, pois não é compatível com uma porção usual de suco de fruta (200 ml) e levanta dúvidas sobre a finalidade e a segurança do produto.

IV. Considerações Finais

As publicações científicas sobre o suco de noni têm trazido muita controvérsia sobre sua segurança como alimento. Considerando tratar-se de uma solicitação de registro de um novo alimento sem histórico de consumo no país e que teria consumo livre sem supervisão profissional, a avaliação de sua segurança deve ser baseada em critérios rígidos. É notória, ainda, a falta de estudos sistemáticos avaliando o suco de noni em humanos nos países onde o produto é consumido.

Assim, as evidências científicas avaliadas até o momento não comprovam a segurança dos produtos contendo *Morinda citrifolia* para uso como alimento.

Portanto, com o intuito de proteger e promover a saúde da população, os produtos contendo Noni não devem ser comercializados no Brasil como alimento até que os requisitos legais que exigem a comprovação de sua segurança de uso sejam atendidos.

V. Referências

Akihisa, T.; Matsumoto, K.; Tokuda, H.; Yasukawa, K.; Seino, K.; Nakamoto, K.; Kuninaga, H.; Suzuki, T.; Kimura, Y. Anti-inflammatory and potential cancer chemopreventive constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni). *J. Nat. Prod.*, 70, 754-757, 2007.

Andrada, J.M.L.-C.; Castilla, S.L.; Olvera, M.D.F.; Vidal, A.A. Hepatotoxicidad grave asociada al consume de Noni (*Morinda citrifolia*). *Revista Española de Enfermedades Digestivas*; vol. 99, nº. 3, pp. 179-181, 2007.

BIBRA (2003). Report on a clinical study "A single center, double-blind, three dose level, parallel group, placebo-controlled safety study with Tahitian Noni juice in healthy subjects". BIBRA International Study number 5124.

Deng, S.; Palu, A.K.; West, B.J.; Sun, C.X.; Zhou, B.-N.; Jensen, J.C. Lipoxygenase inhibitory constituents of the fruits of Noni (*Morinda citrifolia*) collected in Tahiti. *J. Nat. Prod.*, 70, 859-862, 2007.

Kamiya, K.; Tanaka, Y.; Endang, H.; Umar, M.; Satake, T. New anthraquinone and iridoid from the fruits of *Morinda citrifolia*. *Chem Pharm. Bull.*, 53, 1597-1599, 2005.



Millonig, G.; Stadlmann, S. and Wolfgang, V. Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*). *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 17 (4): 445-447, 2005.

Müller, J.C.; Boareto, A.C.; Búfalo, A.C.; Botelho, G.; Golin, M.; Dalsenter, P.R. O uso de noni (*Morinda citrifolia*) durante a gestação é seguro? In: XV congresso Brasileiro de Toxicologia, 2007, Buzios. *Revista Brasileira de Toxicologia*. São Paulo : Sociedade Brasileira de Toxicologia, 2007. v. 20. p. 66-66.

NDA, Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies. Opinion on a request from the Commission related to the safety of noni juice (juice of the fruits of *Morinda citrifolia*). *The EFSA Journal*, 376, 1-12, 2006.

Olson, H.; Betton, G.; Robinson, D. E.; Thomas, K.; Monro, A; Kolaja; Lilly, P.; Sanders, J.; Sipes, G.; Bracken, W.; Dorato, M.; Van Deun, K.; Smith, P.; Burger, B.; and Heller, A. Concordance of the Toxicity of Pharmaceuticals in Humans and Animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 32: 56-67, 2000.

Pawlus, A.D.; Su, B-N; Keller, W.J.; Kinghorn, A.D. An anthraquinone with potent quinine reductase-inducing activity and other constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni). *J. Nat. Prod.*, 68, 1720-1722, 2005.

Samoylenko, V.; Zhao, J.; Dunbar, D.C.; Khan, I.A.; Rushing, J.W.; Muhammad, I. New constituents from Noni (*Morinda citrifolia*) Fruit Juice. *J. Agric. Food Chem*, 54, 6398-6402, 2006.

Stadlbauer, V.; Fickert, P.; Lackner, C.; Schmerlaib, J.; Krisper, P.; Trauner, M. and Stauber, R. E. Hepatotoxicity of Noni juice: Report of two cases. *World Journal Gastroenterology* 11 (30): 4758-4760, 2005.

West, B. J.; Jensen, C. J.; Westendorf, J. and White, L. D. A Safety Review of Noni Fruit Juice. *Journal of Food Science*, Vol. 71, 2006.

Yüce, B; Gülberg, V.; Diebold, J. and Gerbes, A. L. Hepatitis induced by Noni juice from *Morinda citrifolia*: a rare cause of hepatotoxicity or the tip of the iceberg? *Digestion*. 73 (2-3):167-70, 2006.